

UNTERSUCHUNGEN ZUM EINFLUSS
HYDROPHILER LÖSUNGSMITTEL
AUF DIE HYDROLYTISCHE
UND OXIDATIVE INSTABILITÄT VON
ARZNEISTOFFEN

Monica Struve Weisser

Duss
München
1984

UNTERSUCHUNGEN ZUM EINFLUSS HYDROPHILER LÖSUNGSMITTEL AUF DIE HYDROLYTISCHE UND OXIDATIVE INSTABILITÄT VON ARZNEISTOFFEN

Dissertation

der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Monica Struve Weisser

aus Valparaiso (Chile)

München

1984

Gedruckt mit Unterstützung des
Deutschen Akademischen Austauschdienstes

1. Berichterstatter : Prof. Dr. K. Thoma

2. Berichterstatter : Prof. Dr. E. Reimann

Tag der mündlichen Prüfung : 2. August 1984

Die vorliegende Arbeit wurde unter Leitung von Herrn Prof. Dr. K. Thoma am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München durchgeführt.

Meinem verehrten Lehrer und Doktorvater

Herrn Prof. Dr. K. Thoma

danke ich für die Auswahl des Themas, für die wissenschaftliche Anleitung sowie die wertvollen Anregungen und Unterstützungen zum Fortgang meiner Untersuchungen.

Dem Deutschen Akademischen Austauschdienst danke ich verbindlich für die Vergabe eines Stipendiums zur Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. <u>Einführung</u>	9
B. <u>Ergebnisse der Untersuchungen</u>	27
I. Untersuchungen zur Stabilität von Barbitursäure- derivaten in wäßrigen Lösungen.	27
1. Untersuchung der Thermostabilität	29
1.1 Bestimmung der Zersetzungskinetik	29
1.2 Ermittlung reaktionskinetischer Parameter	34
1.3 Abhängigkeit der Stabilität von der Konzen- tration und der Ionenstärke	38
1.4 Einfluß des pH-Wertes auf die Stabilität.	41
1.5 Identifizierung von Zersetzungsprodukten.	44
2. Untersuchung der Photostabilität.	49
3. Diskussion der Ergebnisse	50
II. Stabilisierung von Barbitursäurederivaten durch Lösungsmittelgemische	55
1. Einfluß hydrophiler Lösungsmittel auf die Stabilität von Barbiturat-Lösungen.	55
1.1 Einfluß der Art des Lösungsmittels.	56
1.2 Einfluß der Lösungsmittelkonzentration.	66
1.3 Einfluß von Lösungsmittelkombinationen.	70
1.4 Diskussion der Ergebnisse	74
2. Beziehungen zwischen der Stabilität von Barbital und Phenobarbital und der Dielek- trizitätskonstante der Lösungsmittel.	77
3. Vergleichende Untersuchungen zur Stabilität von Lösungen des Phenobarbitals im be- schleunigten Haltbarkeitstest und in der Langzeit-Haltbarkeitsprüfung.	84
III. Untersuchung der Stabilität handelsüblicher Barbi- turat-Lösungen.	88

IV.	Untersuchungen zur Stabilität von Adrenalin in wäßrigen Lösungen	93
1.	Untersuchung der Thermostabilität	95
1.1	Abhängigkeit der Stabilität von der Ionenstärke	97
1.2	Einfluß des pH-Wertes auf die Stabilität.	97
1.3	Einfluß von Sauerstoff.	100
1.4	Diskussion der Ergebnisse	100
2.	Untersuchung der Photostabilität.	103
2.1	Spektrale Veränderungen von Adrenalin unter Lichteinfluß.	103
2.2	Vergleichende Untersuchung der Photostabilität unter Einfluß von Tageslicht und Xenonbestrahlung.	104
3.	Untersuchung des Einflusses von hydrophilen Lösungsmitteln auf die Stabilität von Adrenalin	109
3.1	Einfluß von Art und Konzentration des Lösungsmittels.	109
4.	Stabilisierung von Adrenalin-Lösungen	115
4.1	Einfluß von Redoxstabilisatoren	116
4.2	Einfluß von Komplexbildnern.	120
4.3	Untersuchungen von Stabilisatorkombinationen	123
4.4	Abhängigkeit der Verfärbung vom Adrenalin-gehalt	125
4.5	Diskussion der Ergebnisse	128
V.	Untersuchung der Stabilität handelsüblicher Adrenalin-Lösungen.	132
C.	<u>Experimenteller Teil.</u>	135
I.	Angaben zu den untersuchten Arzneistoffen, Fertigarzneimitteln und Reagenzien	135
1.	Arzneistoffe und Fertigarzneimittel	135
2.	Reagenzien.	136

	Seite
I. Untersuchung zur Thermo- und Photostabilität von Barbitursäurederivaten.	137
1. Durchführung der beschleunigten Haltbarkeitsversuche	137
2. Ermittlung des Restgehaltes an unzersetztem Wirkstoff	137
2.1 Spektralphotometrische Bestimmung	137
2.2 Bewertung der Methode und Bestimmung der Fehlerbreite.	139
3. Chromatographische und infrarotspektroskopische Identifizierung von Zersetzungsprodukten des Phenobarbitals	141
3.1 Bestimmung der Schmelztemperaturen.	141
3.2 Dünnschichtchromatographische Messungen	141
3.3 Hochdruckflüssigkeitschromatographische Messungen.	142
3.4 Infrarotspektroskopische Untersuchungen	144
4. Bestrahlung der Lösungen.	144
5. Hochdruckflüssigkeitschromatographische Bestimmung von Aprobarbital, Barbital, Phenobarbital und Secbutabarbital in Fertigarzneimitteln.	145
II. Untersuchung zur Thermo- und Photostabilität von Adrenalin	147
1. Durchführung der beschleunigten Haltbarkeitsversuche	147
2. Ermittlung des Restgehaltes an unzersetztem Adrenalin durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie	151
3. Bestrahlung der Lösungen.	154
4. Hochdruckflüssigkeitschromatographische Bestimmung von Adrenalin in Fertigarzneimitteln	157

	Seite
IV. Spezielle Untersuchungen.	158
1. Bestimmung der Dielektrizitätskonstanten. .	158
D. <u>Z u s a m m e n f a s s u n g</u>	163
E. <u>L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s</u>	168

A. E i n f ü h r u n g

Untersuchungen über die Haltbarkeit von Arzneistoffen haben in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Insbesondere bei flüssigen Arzneizubereitungen muß im Vergleich zu Feststoffarzneimitteln im allgemeinen mit einer begrenzten Stabilität gelöster Wirkstoffe gerechnet werden (1,2,3).

Die Instabilität von Wirkstoffen in Arzneiformen kann verschiedene Ursachen haben. Chemische Stabilität kann sowohl durch Einflußnahme von Temperatur, Licht und Luft als auch durch den pH-Wert, die Puffersysteme und ihre Ionenstärke, Metallspuren oder Lösungsmittel verändert werden. Die Art der Veränderung hängt dabei jeweils von den molekularen Strukturen ab (4,5,6).

Lösungsmittel können sowohl eine Abnahme als auch eine Erhöhung der Stabilität verursachen. Häufig ist durch sie ein stabilisierender Effekt erreichbar, insbesondere bei hydrolysegefährdeten Verbindungen, bei denen der Mengenanteil an Wasser direkten Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit nehmen kann (7,8,9).

Durch nichtwäßrige hydrophile Lösungsmittelzusätze werden nicht nur hydrolytische Reaktionen beeinflußt, sondern auch oxidative, photolytische oder andere chemische Zersetzungsprozesse von Arzneistoffen in Lösung stabilisiert. Einflußfaktoren wie pH-Werte, Puffersysteme und Ionenstärke bestehen auch in Gegenwart von Lösungsmitteln. Untersuchungen über die hydrolytische Stabilität von Carbasalat-Calcium zeigen, daß Zusätze von Glycerin in saurer wäßriger Lösung eine Beschleunigung der Zersetzung, in alkalischer Lösung jedoch eine Verzögerung bewirken (13).

Obwohl darüber Einzelergebnisse vorliegen, ist der Stand des Wissens über Zusammenhänge zwischen den Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten der Arzneistoffe und physikalischen Kenndaten der Lösungsmittel wie der Dielektrizitätskonstanten bescheiden. Infolge der Komplexität der intermolekularen Wechselwirkungskräfte zwischen den Molekülen der Lösungsmittel

und der Reaktanden bereitet, auch die theoretische Behandlung solcher Beziehungen erhebliche Schwierigkeiten (10,11,12).

Aufgrund der pharmazeutischen Bedeutung solcher Verhältnisse, wurde einleitend anhand der neueren Literatur der Versuch unternommen, den gegenwärtigen Stand der Auswirkungen von Zusätzen hydrophiler nichtwäßriger Lösungsmittel auf die Stabilität von Arzneistoffen darzulegen. In den Tab.1-5 werden untersuchte Verbindungen soweit möglich zu therapeutischen Stoffklassen zusammengefaßt. Da die Art des Lösungsmittels auf die Stabilität der Arzneistoffe Einfluß nehmen kann, werden diese in den Tabellen berücksichtigt.

Infolge der jeweils unterschiedlichen Versuchsbedingungen beschränken sich die Angaben in Tab.1-5 auf qualitative Angaben über den Lösungsmiteleinfluß auf die Stabilität der Arzneistoffe. Das Bewertungschema wird dazu in folgende Gruppen gegliedert:

- + Zusätze nichtwäßriger hydrophiler Lösungsmittel bewirken eine Verminderung der Arzneistoffzersetzung
- Zusätze nichtwäßriger hydrophiler Lösungsmittel bewirken eine Beschleunigung der Arzneistoffzersetzung
- 0 Zusätze nichtwäßriger hydrophiler Lösungsmittel bewirken, verglichen mit wäßrigen Lösungen, keine Änderung der Arzneistoffzersetzung

Arzneistoff	Lösungsmittel	Stabilitäts- beeinflussung	Literatur
<u>Analgetika und Antirheumatika</u>			
Acetylsalicylsäure	Ethanol	+	(14,15,18)
		-	(16)
	Glycerin	+	(15)
	Polyethylen- glykol 400	+	(17)
	Propylenglykol	-	(16)
Carbasalat-Calcium	Polyethylen- glykol	0	(13)
	Glycerin	+, -	(13)
	Sorbit	+, -	(13)
Indometacin	Ethanol	+	(19,20)
	Glycerin	+	(19)
	Polyethylen- glykol 400	+	(20,21)
<u>Antibiotika</u>			
Ampicillin	Ethanol	+	(23)
Benzylpenicillin- Kalium	Ethanol	0	(22)
Chloramphenicol	Propylenglykol	-	(28)
Cefoxitin	Ethanol	+	(24)
Cefaloridin, Cefa- lotin, Cefazolin	Sorbit	-	(30)
	Mannit	-	(30)
	Glycerin	-	(30)

Tab. 1 Einfluß von hydrophilen Lösungsmitteln auf die Stabilität von Arzneistoffen in wäßriger Lösung

Arzneistoff	Lösungsmittel	Stabilitäts- beeinflussung	Literatur
Kanamycin	Ethylenglykol	+	(25)
	Diethylen- glykol	+	(25)
	Triethylen- glykol	+	(25)
	Glycerin	+	(25)
	Mannit	+	(25)
Neomycin	Propylenglykol	+	(26)
Tetracyclin	Ethanol/Poly- ethylenglykol	+	(27)
<u>Antihypertonika</u>			
Reserpin	Propylenglykol	-	(31)
	Polyethylen- glykol 400	+	(33)
<u>Diuretika</u>			
Chlorothiazid	Ethanol	+, -	(45)
	Dioxan	+, -	(45)
	Propylenglykol	+, -	(45)
Furosemid	Ethanol	+	(46)

Tab. 1 Einfluß von hydrophilen Lösungsmitteln auf die Stabilität von Arzneistoffen in wäßriger Lösung
(Fortsetzung)

Analgetika und Antirheumatika

Bei Acetylsalicylsäure tritt nach Zusatz von Glycerin oder Polyethylenglykol 400 eine Verzögerung der Hydrolysegeschwindigkeit ein. Propylenglykol führt hingegen zu einer Beschleunigung des Zersetzungsvorganges. Durchaus kontrovers sind Literaturangaben über den Effekt von Ethanol. Eine schnellere Zersetzung bei zunehmender Ethanolkonzentration der Lösungen, wird mit einer kinetischen sowie strukturellen Beteiligung von Ethanol an der Hydrolysereaktion erklärt. Im Gegensatz dazu wurde auch eine Stabilisierung durch Zusatz von Ethanol beobachtet (14,15,16,17,18).

Die Zersetzungsgeschwindigkeit von Carbasalat-Calcium wird durch Glycerin und Sorbit in Abhängigkeit vom pH-Wert beeinflusst. Im alkalischen Bereich wird die Hydrolyse verzögert, im sauren dagegen beschleunigt. Die Möglichkeit einer festen Bindung zwischen Lösungsmittel und Wassermolekülen ist auszuschließen (13).

Im Falle von Indometacin besitzen Ethanol, Glycerin sowie Polyethylenglykol 400 einen stabilisierenden Effekt. Die Verzögerung der Zersetzung wurde bei ethanolischen Lösungen mit der Abnahme der Dielektrizitätskonstanten des Mediums erklärt. Bei Polyethylenglykol 400 besteht keine lineare Korrelation zwischen den $\log k$ -Werten der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten und dem Reziprokwert der Dielektrizitätskonstanten, sodaß der Einfluß nicht nur über die Abnahme der Dielektrizitätskonstanten erklären werden kann. Die Struktur des Arzneimittels sowie die Möglichkeit einer Komplexbildung werden für diese Abweichungen diskutiert (19,20,21).

Antibiotika

Für ethanolische Lösungen von Benzylpenicillin ergaben sich keine signifikanten Veränderungen der Stabilität (22). Dagegen wird das Penicillinderivat Ampicillin durch Zusatz von Ethanol in seiner Haltbarkeit verbessert. Ein Zusatz von Ethanol 50%V/V erhöht beispielsweise die Haltbarkeitsdauer bei 30°C um das 1,5-fache. Die Untersuchungen zeigen eine direkt proportionale Abhängigkeit zwischen $\log k$ und dem Reziprokwert der Dielektrizitätskonstanten (23).

Bei Cefoxitin, Kanamycin, Neomycin und Tetracyclin läßt sich eine Stabilisierung durch hydrophile nichtwäßrige Lösungsmittel nachweisen (24,25,26,27). Im Falle wäßriger Lösungen von Kanamycinsulfat konnte eine Verhinderung der Verfärbung durch Zusatz von Ethylenglykol, Diethylenglykol, Triethylenglykol, Glycerin oder Mannit festgestellt werden. Der Mechanismus ist dabei spezifisch. Andere mehrwertige Alkohole, wie Sorbit, erwiesen sich als nicht wirksam (25).

Bei Chloramphenicol, Cefaloridin, Cefalotin und Cefazolin ist kein Stabilisierungseffekt zu beobachten (Tab.1). Kinetische Untersuchungen der sauren Chloramphenicol-Hydrolyse in Propylenglykol ergaben vielmehr, daß eine Abnahme der Dielektrizitätskonstante, bedingt durch Zusatz von Propylenglykol, die Hydrolyse beschleunigt. Die erhaltene lineare Korrelation zwischen dem Logarithmus der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten und dem Reziprokwert der Dielektrizitätskonstante läßt nach der AMIS-Gleichung vermuten, daß es sich bei der Zersetzung um eine Reaktion zwischen dipolaren Molekülen und Ionen handelt (28,29). Die Zersetzungsgeschwindigkeit der Cefalosporinderivate Cefaloridin, Cefalotin und Cefazolin wird linear mit der zugesetzten Menge an mehrwertigen Alkoholen beschleunigt (30).

Antihypertonika

Bei der Herstellung flüssiger Zubereitungsformen schwer löslicher basischer Arzneistoffe wird häufig, wenn über die Salzbildung keine Lösungsverbesserung gelingt, durch Lösungsmittel wie Propylenglykol oder flüssige Polyethylenglykole versucht, das Lösungsvermögen zu erhöhen. Dabei können auch Stabilitätsprobleme verursacht werden.

So ist bei sauren Reserpinlösungen ein instabilisierender Effekt durch Propylenglykol zu verzeichnen. Die Haltbarkeit von Reserpin wird bei 80°C und pH 2,0 um etwa 50% vermindert, wenn die Konzentration an Propylenglykol von 10%V/V auf 40%V/V erhöht wird. Eine Abnahme der Dielektrizitätskonstante des Mediums führt dabei zu einer beschleunigten Zersetzung des Reserpins. Diese Ergebnisse beruhen darauf, daß die Hydrolyse von Reserpin im sauren Medium einer Reaktion zwischen einem Ion und einem dipolaren Molekül entspricht (29,31,32).

Im Gegensatz dazu konnte bei der Untersuchung der Lichtbeständigkeit von Reserpin in Injektionslösungen eine Stabilisierung festgestellt werden. Durch Zusätze von Benzylalkohol werden dabei photostabilere Zubereitungen erhalten als mit Propylenglykol. Eine Mischung von 4% Benzylalkohol und 39% Polyethylenglykol 400 ergab die stabilste Lösung (33).

Diuretika

Wie aus Tab.1 hervorgeht, ist im Falle von Chlorothiazid sowohl eine Verbesserung als auch eine Abnahme der Haltbarkeit durch Lösungsmittelzusätze festzustellen. Eine Stabilisierung durch Zusatz von Ethanol und Propylenglykol wurde bis zu Konzentrationen von 10-20% gefunden. Höhere Zusätze bewirkten jedoch eine Zunahme der Zersetzungsgeschwindigkeit. Eine lineare Beziehung zwischen den log k-Werten und dem Reziprokwert der Dielektrizitätskonstante war daher nicht nachweisbar (45).

Im Falle von Furosemid konnte eine Verbesserung der Haltbarkeit durch Ethanolzusätze festgestellt werden (46).

Hypnotika und Sedativa

Für Barbitursäurederivate liegen verschiedene Untersuchungen über den Einfluß von Lösungsmitteln auf die Hydrolysegeschwindigkeit vor.

So konnte für Pentobarbital, Barbital, Amobarbital und Phenobarbital ein stabilisierender Einfluß von Ethanol, Glycerin, Polyethylenglykol 400 und Propylenglykol nachgewiesen werden (Tab.2). Nach diesen Untersuchungen bewirkt Glycerin die geringste Haltbarkeitsverbesserung. Erhöhung der Konzentration der Lösungsmittel bewirkte eine längere Haltbarkeit der Barbiturat-Lösungen (39).

Untersuchungen über den Einfluß der Dielektrizitätskonstante des Mediums auf die Stabilität von Hexobarbital, führen zu der Feststellung, daß für die Stabilisierung durch Zusatz von Ethanol oder Methanol eine Abnahme der Dielektrizitätskonstante des Mediums verantwortlich ist. Dabei wurde nachgewiesen, daß die Aktivierungsenergie ansteigt, wenn die Dielektrizitätskonstante des Mediums sinkt (40). Mehrwertige Alkohole bewirkten auch eine langsamere Zersetzung von Hexobarbital, wobei hier der Stabilisierungseffekt nicht auf eine Abnahme der Dielektrizitätskonstante des Mediums zurückgeführt wird. Es wird angenommen, daß die Lösungsmittel einer Reaktion mit den Hydroxylionen unterliegen, da die Aktivierungsenergien, anders als bei Ethanol und Methanol, direkt proportional zu der Dielektrizitätskonstante sind (41).

Im Falle des Kurznarkotikums Thiopental konnte keine Stabilisierung durch Propylenglykol nachgewiesen werden. Eine Lösung mit 20% Propylenglykol wies bei 20°C eine $t_{90\%}$ von 11,5 Tagen auf. Rein wäßrige Lösungen dagegen, hatten unter gleichen Be-

Arzneistoff	Lösungsmittel	Stabilitäts- beeinflussung	Literatur
<u>Hypnotika und Sedativa</u>			
Amobarbital	Ethanol	+	(39)
	Glycerin	+	(39)
	Polyethylen- glykol 400	+	(39)
	Propylenglykol	+	(39)
Hexobarbital	Ethanol	+	(40)
	Ethylenglykol	+	(41)
	Glukose	+	(41)
	Glycerin	+	(41)
	Mannit	+	(41)
	Propylenglykol	+	(41)
	Sukrose	+	(41)
	Methanol	+	(40)
Pentobarbital	Ethanol	+	(39,117)
	Glycerin	+	(39,117)
	Polyethylen- glykol 400	+	(39)
	Propylenglykol	+	(39,117)
Phenobarbital	Ethanol	+	(39)
	Glycerin	+	(39)
	Mannit	+	(120)
	Polyethylen- glykol 400	+	(39)
	Propylenglykol	+	(39)
	Sorbit	+	(120)
Thiopental	Propylenglykol	-	(42)

Tab. 2 Einfluß von hydrophilen Lösungsmitteln auf die Stabilität von Arzneistoffen in wäßriger Lösung

dingungen eine $t_{90\%}$ von 47,40 Tagen. Als Erklärung wird eine Reaktionsmöglichkeit zwischen den Enol- und Hydroxylgruppen unter Bildung eines Zwischenproduktes aufgeführt, welches instabiler als das Anfangsprodukt ist (42).

Kardiaka

Zubereitungen, die Nitroglycerin in gelöster Form enthalten, sollen keine Probleme der Verdunstung des Arzneistoffes aufweisen, sondern der Möglichkeit einer hydrolytischen Spaltung unterliegen (34).

Untersuchungen ergaben dabei, daß ein geringerer Wassergehalt der Zubereitungen die Haltbarkeit verbesserte. In Gegenwart von 45%V/V Ethanol waren bei 60°C nach 140 Tagen 94,2% Nitroglycerin nachweisbar; bei 20%V/V waren es nur noch 75,3% (35).

Zusätze von Glycerin, Propylenglykol und Ethanol führten zu keiner signifikanten Veränderung der Stabilität. Bei Lösungen welche Polyethylenglykol 400 enthielten, wurde der Gehalt an Nitroglycerin zeitabhängig geringer. Innerhalb von 7,4 Tagen wurden bei Raumtemperatur 10% zersetzt. Es wurde dafür angenommen, daß ein Reaktionsprodukt zwischen Nitroglycerin und Polyethylenglykol 400 entstand, welches zeitabhängig zunimmt (36).

Untersuchungen über den Einfluß von Lösungsmitteln auf das extrem photoinstabile Koronartherapeutikum Nifedipin zeigten, daß durch Lösungsmittelgemische wie beispielsweise Ethanol/Wasser, Propylenglykol/Wasser oder Polyethylenglykol 200/Wasser keine Verbesserungen der Stabilität des Nifedipins erreicht werden kann. Eine indirekt proportionale Abhängigkeit der Dielektrizitätskonstante von der Zersetzungsgeschwindigkeit wurde beobachtet. Es wird angenommen, daß das Zersetzungsprodukt der Photolyse weniger polar ist als das Edukt Nifedipin. Dieses stimmt mit der Regel überein, wonach Reaktionen in Lösungsmitteln niedriger Polarität begünstigt wer-

den, wenn die Reaktionsprodukte weniger polar als die Edukte sind (32,37,38).

Lokalanästhetika

Bei Procain konnte eine Verzögerung der hydrolytischen Zersetzung durch verschiedene Lösungsmittel nachgewiesen werden. Der Stabilisierungseffekt der verwendeten Polyole wird dabei umso geringer, je kleiner der Abstand zwischen den Hydroxylgruppen der Lösungsmittel ist. Der größte Effekt wird durch 1,4-Butandiol, der geringste mit Propylenglykol erzielt (43). Darüber hinaus bewirken auch Lösungsmittelgemische von Propylenglykol und Ethanol eine Verbesserung der Stabilität (44).

Sympatholytika

Wie aus Tab.3 hervorgeht, ist im Falle der Sympatholytika Phenoxybenzamin und den Ergotalkaloiden Dihydroergotoxin und Dihydroergotamin eine Stabilisierung durch Zusatz nichtwäßriger hydrophiler Lösungsmittel nachweisbar (47,48,49).

Wie die Untersuchungen zeigten, ist eine annähernd lineare Abhängigkeit zwischen $\log k$ und dem Reziprokwert der Dielektrizitätskonstante nur bei DK-Werten des Lösungsmittels zwischen 50-70 nachweisbar. Bei Werten < 50 konnten starke Abweichungen der Linearität beobachtet werden. Diese werden mit einer unterschiedlichen Beeinflussung der Parallelreaktionen Oxidation, Epimerisierung und Hydrolyse erklärt. Für diesen nicht linearen Verlauf wird die Oxidationsreaktion verantwortlich gemacht, da sie zu 90% am Abbau bei DK-Werten über 50 beteiligt ist. Bei einer Dielektrizitätskonstante des Systems zwischen 35 und 45 beträgt ihr Anteil nur 45% (48). Lösungsmittelgemische von Ethanol und Propylenglykol zeigten ebenfalls eine stabilisierende Wirkung (49).

Arzneistoff	Lösungsmittel	Stabilitäts- beeinflussung	Literatur
<u>Kardiaka</u>			
Nifedipin	Ethanol	-	(38)
	Polyethylen- glykol 200	-	(38)
	Propylenglykol	-	(38)
Nitroglycerin	Ethanol	0 , -	(35,36)
	Glycerin	0	(36)
	Polyethylen- glykol 400	-	(36)
	Propylenglykol	0	(36)
<u>Lokalanästhetika</u>			
Procain	1,3-Butandiol	+	(43)
	1,4-Butandiol	+	(43)
	2,3-Butandiol	+	(43)
	Glycerin	+	(43)
	Propylenglykol	+	(43,44)
<u>Sympatholytika</u>			
Phenoxybenzamin	Ethanol/Pro- pylenglykol	+	(47)
Ergotalkaloide	Ethanol/Gly- cerin/Propylen- glykol	+	(48,49,69)
	Ethanol/Pro- pylenglykol	+	(49)

Tab. 3 Einfluß von hydrophilen Lösungsmitteln auf die Sta-
bilität von Arzneistoffen in wäßriger Lösung

Tranquillantien

Tranquillantien wie Chlordiazepoxid, Diazepam, Nitrazepam und Lorazepam, die als Injektionslösung in der Psychiatrie, Chirurgie oder Gynäkologie verwendet werden, zeigen in wäßrigen Lösungen eine vom pH-Wert und vom Wassergehalt abhängige Hydrolyseneigung (50).

Im Falle vom Diazepam wird eine Verwendung von nichtwäßrigen hydrophilen Lösungsmitteln auch zur Herstellung der Wirkstofflösung erforderlich. Lösungsmittelzusätze von Ethanol, Polyethylenglykolen und Propylenglykol bewirkten eine Stabilisierung der Lösungen. Rezepturen mit Polyethylenglykol 400 zeigten dabei die kleinste Hydrolysegeschwindigkeit (51). Auch die Reaktionsgeschwindigkeit von Chlordiazepoxid, Nitrazepam und Lorazepam kann auf diese Weise verzögert werden (Tab.4) (52).

Vitamine

Die Oxidation von Ascorbinsäure kann durch mehrwertige Alkohole wie 1,3-Butandiol, Propylenglykol, Ethylenglykol und Glycerin verzögert werden. Stabilisierend wirken auch Ethanol, Sorbitol sowie Saccharose oder Glukose. Die Verzögerung des oxidativen Abbaues wird durch die geringere Fähigkeit dieser Lösungen erklärt, gelösten Sauerstoff aufzunehmen (53,54,55,56, 57,58). Im Gegensatz dazu stehen Untersuchungsergebnisse, wonach die Zersetzung durch Ethanol beschleunigt, dagegen durch Zuckersirup vermindert wird (59).

Vitamine wie Riboflavin und Folsäure können durch Glycerin, Propylenglykol, Ethanol oder Zuckersirup in ihrer Haltbarkeit verbessert werden (60,61).

Arzneistoff	Lösungsmittel	Stabilitäts- beeinflussung	Literatur
<u>Tranquillantien</u>			
Chlordiazepoxid	Polyethylen- glykol 200, -300, -400	+	(52)
Diazepam	Ethanol	+	(51)
	Polyethylen- glykol 200, -300, -400	+	(51,52)
	Propylenglykol	+	(51)
Nitrazepam	Polyethylen- glykol 200, -300, -400	+	(52)
Lorazepam	Propylenglykol	+	(52)
<u>Vitamine</u>			
Ascorbinsäure	Ethanol	+	(58)
	Ethanol	-	(59)
	Ethylenglykol	+	(53)
	1,3-Butandiol	+	(53)
	Glycerin	+	(53,54,55)
	Polyethylen- glykol 400	+	(54)
	Propylenglykol	+	(54,56,57)
Folsäure	Ethanol	+	(60)
	Glycerin	+	(60)
	Propylenglykol	+	(60)
Riboflavin	Glycerin/Pro- pylenglykol	+	(61)

Tab. 4 Einfluß von hydrophilen Lösungsmitteln auf die Sta-
bilität von Arzneistoffen in wäßriger Lösung

Cytostatika

Bei Lösungen von Carmustin wurde festgestellt, daß Ethanol und Propylenglykol eine Stabilisierung bewirken, welche durch Erhöhung des Lösungsmittelanteils erhöht werden kann. Die Haltbarkeitsdauer in ethanolischer Lösung beträgt bei 5°C 78 Tage, in gepufferter wäßriger Lösung unter gleichen Bedingungen jedoch nur 5,5 Tage. Reaktionsgeschwindigkeitskonstante und Dielektrizitätskonstante sind korrelierbar (62).

Ein ähnlicher Sachverhalt konnte bei der Hydrolyse von Chlorambucil beobachtet werden. Zusätze von Ethanol oder Propylenglykol bewirken eine Stabilisierung. Obwohl die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante mit der Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittels zunimmt, konnte keine lineare Beziehung zwischen $\log k$ und dem Reziprokwert der Dielektrizitätskonstante nachgewiesen werden. Als Ursache werden Wechselwirkungen zwischen den Lösungsmitteln und Chlorambucil angenommen (63,64).

Weitere Arzneistoffe

Eine Verbesserung der Haltbarkeit von Lösungen photoinstabiler Arzneistoffe konnte für das Antimykotikum Ciclopirox nachgewiesen werden. Zusätze von Propylenglykol oder Polyethylenglykol 400 bewirken einen besseren Stabilisierungseffekt als Ethanol oder Isopropanol (65).

Im Falle des Anticholinergikums Benactyzin läßt sich die Hydrolysegeschwindigkeit durch eine Kombination hydrophiler, nichtwäßriger Lösungsmittel, bestehend aus 50% Propylenglykol, 10% Ethanol und 40% Wasser vermindern (66).

Auch das instabile Antihistaminikum Antazolin läßt sich durch Propylenglykol oder Polyethylenglykol 400 stabilisieren. Durch Propylenglykol wird dabei eine $t_{50\%}$ von 2.000 Tagen ermöglicht. Bei Zusätzen von Polyethylenglykol 400 beträgt die $t_{50\%}$ ungefähr 1000 Tage. Dies entspricht einer 5-fachen Stabilitätsverbesserung (67).

Arzneistoff	Lösungsmittel	Stabilitäts- beeinflussung	Literatur
<u>Weitere Arzneistoffe</u>			
Benactyzin	Propylenglykol/ Ethanol	+	(66)
Glukose	Dioxan	-	(68)
Amylase	Ethanol	+	(70)
	Sorbit	+	(70,71)
Immunoglobulin	Glycerin	+	(69)
	Sorbit	+	(69)
Ciclopirox	Propylenglykol	+	(65)
	Polyethylen- glykol 400	+	(65)
Antazolin	Propylenglykol	+	(67)
	Polyethylen- glykol 400	+	(67)
Hydrocortison	Ethanol	+	(73)
	Propylenglykol	+	(73)
	Glycerin	+	(73)

Tab. 5 Einfluß von hydrophilen Lösungsmitteln auf die Stabilität von Arzneistoffen in wäßriger Lösung

Für Glukoselösungen konnte ein destabilisierender Effekt trotz geringerer Dielektrizitätskonstante nachgewiesen werden. Als Ursache wird eine Ion/Dipol-Reaktion angenommen (11,68).

Wie aus Tab.5 hervorgeht, können Lösungsmittelzusätze auch die Denaturierung von Immunglobulin oder die Enzymaktivität von α -Amylase beeinflussen (70,71). Im Falle von Immunglobulin nimmt die Stabilisierung mit der Anzahl der OH-Gruppen der Lösungsmittel zu (69).

Für Hydrocortison wurde über den Einfluß von Ethanol, Propylenglykol und Glycerin auf den oxidativen Abbau berichtet. Danach ist eine Stabilisierung in Abhängigkeit von der Alkoholkonzentration feststellbar. Eine lineare Korrelation zwischen dem Logarithmus der Oxidationsgeschwindigkeit und dem Reziprokwert der Dielektrizitätskonstanten ist nachweisbar (73).

Wie die aufgeführten Beispiele zeigen, können Arzneistoffe durch Zusätze hydrophiler nichtwäßriger Lösungsmittel in ihrer Haltbarkeit verbessert werden. Zusätzlich geht aus den Befunden hervor, daß nicht selten auch gegenteilige Effekte zu beobachten sind, sodaß die stabilisierende Wirkung nicht verallgemeinert werden kann.

Eine Beziehung zwischen der Dielektrizitätskonstante und der Reaktionsgeschwindigkeit ist häufig feststellbar. Zu erwähnen ist, daß solche Beziehungen jeweils nur einen Teilaspekt aller Einflüsse darstellen (74).

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Bei Durchsicht der Literatur fällt auf, daß sich die meisten Arbeiten mit hydrolysierbaren Arzneistoffen beschäftigen, während der Lösungsmiteleinfluß auf oxidative oder andere chemische Zersetzungsvorgänge seltener untersucht wurde. Ferner sind Untersuchungen über Korrelationen zwischen Zerset-

zungsgeschwindigkeit der Arzneistoffe, dem Einfluß von Arzneistoffhomologen und den physikalischen Kennzahlen der Lösungsmittel bisher spärlich.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand deshalb darin, den Einfluß von Lösungsmitteln und ihrer möglichen Beziehungen zwischen Dielektrizitätskonstante und Stabilität am Beispiel von hydrolysierbaren homologen Verbindungen vom Typ der Barbitursäuren aufzuklären.

In diesem Zusammenhang sollte bei den Barbitursäurederivaten abgeklärt werden, inwieweit Art und Anteil der Lösungsmittel sowie Temperatur, pH-Wert und Ionenstärke Einfluß auf die hydrolytische Zersetzung nehmen.

Eine vergleichende Untersuchung handelsüblicher Barbitursäure-Lösungen sollte Aufschluß über die in der pharmazeutischen Praxis gegenwärtig mögliche Stabilisierung geben.

Ein weiterer Teilaspekt der Untersuchungen galt dem Lösungsmiteleinfluß auf den oxidativen Abbau von Adrenalin. Dazu sollten Einflußfaktoren wie Temperatur, Licht, Inertbegasung, ferner der von Redoxstabilisatoren, Komplexbildnern und deren Kombinationen vergleichend untersucht werden.

In diesem Zusammenhang sollten ebenfalls Untersuchungen zur Stabilität handelsüblicher Adrenalin-Lösungen durchgeführt werden, um das Stabilitätsverhalten solcher Zubereitungen vergleichend zu beurteilen.

B. Ergebnisse der Untersuchungen

I. Untersuchungen zur Stabilität von Barbitursäurederivaten in wäßrigen Lösungen

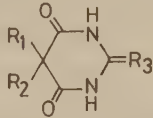
Barbitursäurederivate werden nicht nur zu festen Darreichungsformen verarbeitet, sondern auch als perorale oder parenterale Lösungen hergestellt. Sie sind in mehr als 80 Fertigarzneimitteln in Form von Mono- oder Kombinationspräparaten im Handel, überwiegend als Tabletten, Kapseln oder Dragees. Flüssige Zubereitungen wie beispielsweise Tropfen und Säfte stellen jedoch etwa ein Drittel der Handelspräparate dar (75). In solchen Lösungen werden insbesondere 5,5-disubstituierte Barbiturate wie Phenobarbital, Barbital und Aprobarbital verarbeitet. Im Gegensatz zu festen Darreichungsformen weisen derartige Lösungen Stabilitätsprobleme auf, da sie einem hydrolytischen Abbau unterliegen (77).

Eine rasche Wirkstoffzersetzung ist für die Langzeitbarbiturate Phenobarbital und Barbital, das Mittelzeitbarbiturat Aprobarbital und die Ultrakurznarkotika Thiopental und Thiobutabarbital beschrieben worden. GARRETT und Mitarbeiter konnten eine Halbwertszeit von $t_{50\%} = 2,7$ Stunden für die Hydrolyse von Phenobarbital in 0,01N NaOH bei 80°C feststellen. Die Halbwertszeit der Zersetzung von Amobarbital betrug unter gleichen Bedingungen das 4,3-fache (76).

Das Ziel der vorliegenden Untersuchungen bestand deshalb unter anderem darin, die Zersetzungskinetik von häufig verwendeten Barbitursäurederivaten vergleichend zu untersuchen, um darauf Maßnahmen der Stabilisierung aufzubauen.

In diesem Zusammenhang wurde auch der Einfluß von pH-Wert, Ionenstärke und Arzneistoffkonzentration auf die hydrolytische Zersetzung bei Amobarbital, Barbital und Phenobarbital untersucht. Die Auswahl der Barbitursäurederivate erfolgte unter

Berücksichtigung der in Fertigarzneimitteln häufig vorkommenden Verbindungen, wobei jeweils Langzeit- und Mittelzeithypnotika sowie Kurz- und Ultrakurznarkotika ausgewählt wurden (Tab.6).

			
Verbindung	R ₁	R ₂	R ₃
Amobarbital	$\text{H}_3\text{C}-\underset{\text{CH}_3}{\text{HC}}-\text{H}_2\text{C}-\text{H}_2\text{C}-$	$\text{H}_3\text{C}-\text{H}_2\text{C}-$	O
Aprobarbital	$\text{H}_3\text{C}-\underset{\text{CH}_3}{\text{HC}}-$	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{H}_2\text{C}-$	O
Barbital	$\text{H}_3\text{C}-\text{H}_2\text{C}-$	$\text{H}_3\text{C}-\text{H}_2\text{C}-$	O
Pentobarbital	$\text{H}_3\text{C}-\text{H}_2\text{C}-\text{H}_2\text{C}-\underset{\text{CH}_3}{\text{HC}}-$	$\text{H}_3\text{C}-\text{H}_2\text{C}-$	O
Phenobarbital		$\text{H}_3\text{C}-\text{H}_2\text{C}-$	O
Secbutabarbital	$\text{H}_3\text{C}-\text{H}_2\text{C}-\underset{\text{CH}_3}{\text{HC}}-$	$\text{H}_3\text{C}-\text{H}_2\text{C}-$	O
Thiopental	$\text{H}_3\text{C}-\text{H}_2\text{C}-\text{H}_2\text{C}-\underset{\text{CH}_3}{\text{HC}}-$	$\text{H}_3\text{C}-\text{H}_2\text{C}-$	S
Thiobutabarbital	$\text{H}_3\text{C}-\text{H}_2\text{C}-\underset{\text{CH}_3}{\text{HC}}-$	$\text{H}_3\text{C}-\text{H}_2\text{C}-$	S

Tab. 6 Chemische Struktur der untersuchten Barbitursäurederivate

1. Untersuchung der Thermostabilität

Zur Auswertung der vorliegenden Untersuchungen wurden die im beschleunigten Haltbarkeitstest erhaltenen Ergebnisse verwendet. Dazu wurde die Gehaltsabnahme der bei erhöhten Temperaturen gelagerten Lösungen durch ein stabilitätsspezifisches spektralphotometrisches Verfahren gemessen. Die Reaktionsordnung der jeweiligen Barbiturate wurde durch das graphische sowie rechnerische Verfahren ermittelt.

1.1 Bestimmung der Zersetzungskinetik

Die Zersetzung der untersuchten Barbiturate entspricht bei konstantem pH und Ionenstärke einer Reaktion pseudo-erster Ordnung. Diese Abhängigkeit erster Ordnung ist in Abb.1 zu erkennen, wo bei halblogarithmischer Auftragung der Konzentration gegen die Zeit Geraden erhalten werden, die einen parallelen Verlauf aufweisen. Aus der Darstellung ist ersichtlich, daß die Halbwertszeit der Barbital-Hydrolyse einen annähernd konstanten Wert von $t_{50\%}=140$ Stunden aufweist und damit keine Abhängigkeit von der Ausgangskonzentration der Lösungen besteht.

Wie aus Abb. 2 hervorgeht, entstehen bei halblogarithmischer Auftragung die für eine Reaktion erster Ordnung charakteristischen Geraden.

Die übrigen Barbiturate besitzen deutliche Unterschiede in ihrer Haltbarkeit (Abb.3 und 4).

So ist bei Pentobarbital nach einer Lagerung von 60 Tagen bei 50°C eine Zersetzung von 7% zu beobachten (Abb.3). Phenobarbital, Thiopental, Secbutabarbital, Aprobarbital und Amobarbital unterliegen dagegen einem viel rascheren Abbau. Bei den bei 50°C gelagerten Phenobarbital-Lösungen sind nach 60 Tagen nur noch 25% an unzersetztem Wirkstoff vorhanden. Thiopental-Lösungen werden unter gleichen Bedingungen völlig zersetzt. Bereits nach 2,5 Tagen werden bei 50°C 50% des Wirkstoffes abgebaut.

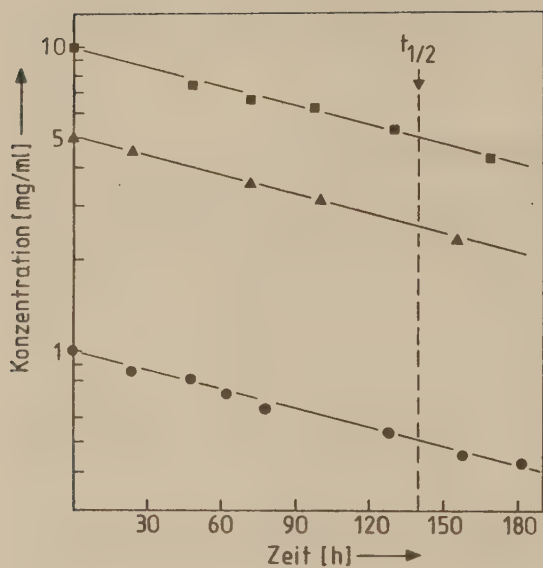


Abb. 1 Beziehung zwischen Konzentration und Stabilität von Barbitol
(Glycin/NaOH-Puffer pH 9,0; I = 0,10;
T = 60°C)

- 1 mg/ml
- ▲- 5 mg/ml
- 10 mg/ml

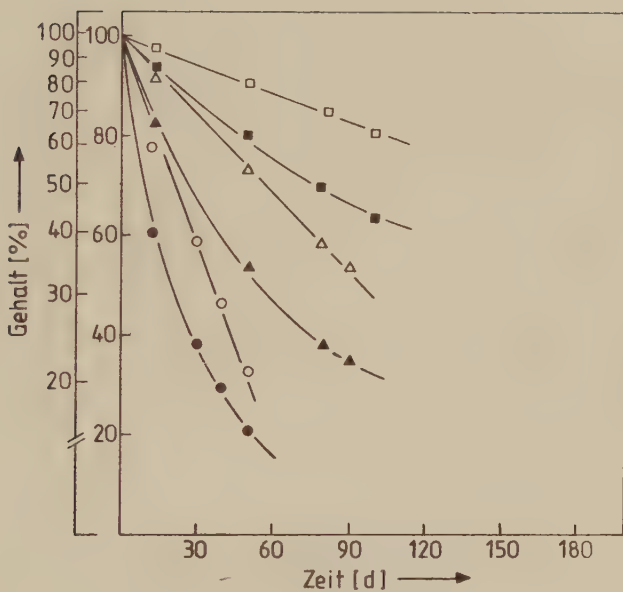


Abb. 2 Instabilität von Barbitol in wäßriger Lösung in Abhängigkeit von der Temperatur (Glycin/NaOH-Puffer pH 9,0; I = 0,10)

Halblogarithmische
Darstellung

-□- 30°C
-△- 40°C
-○- 50°C

Lineare
Darstellung

-■-
-▲-
-●-

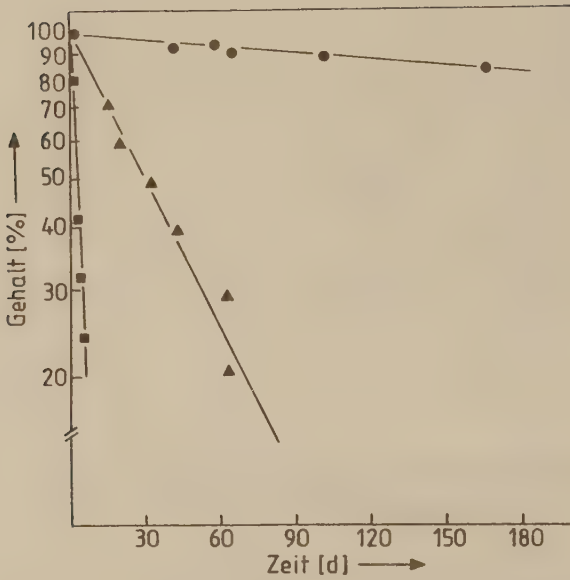


Abb. 3 Instabilität von Barbitursäurederivaten
in wäßriger Lösung bei 50°C
(Glycin/NaOH-Puffer pH 9,0; I = 0,10)

- Pentobarbital
- ▲- Phenobarbital
- Thiopental

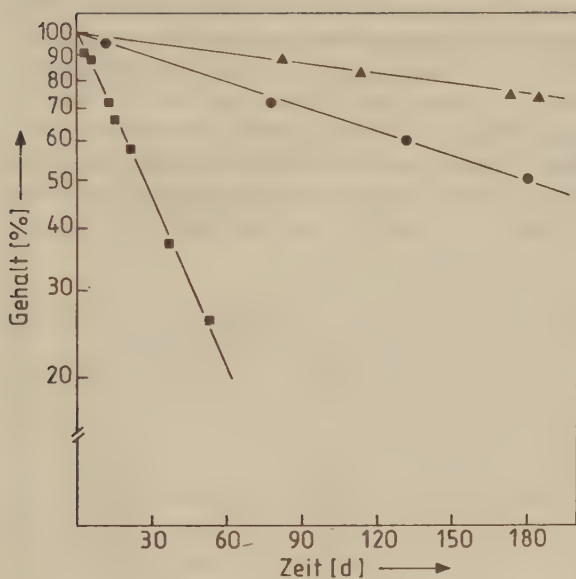


Abb. 4 Instabilität von Barbitursäurederivaten
in wäßriger Lösung bei 50°C
(Glycin/NaOH-Puffer pH 9,0; I = 0,10)

- ▲- Secbutabarbital
- Aprobarbital
- Amobarbital

1.2 Ermittlung reaktionskinetischer Parameter

Wie aus Tab.7 hervorgeht, weisen Barbiturate ein sehr breites Spektrum der Zersetzungsgeschwindigkeit auf. Bei 40°C besteht zwischen Pentobarbital, Secbutabarbital und Aprobarbital als langsam zersetzlichen Verbindungen und Thiobutabarbital und Thiopental als sehr rasch abbaufähigen Barbituraten die Größenordnung eines etwa 100-fachen Unterschieds der Hydrolysegeschwindigkeit. Eine Erhöhung der Belastungstemperatur um 10°C bewirkt eine Verdoppelung bis Verdreifachung der Hydrolysegeschwindigkeit.

Verbindung	Temperatur	
	40°C	50°C
Pentobarbital	0,30	0,56
Secbutabarbital	0,20	0,62
Aprobarbital	0,57	1,60
Phenobarbital	3,09	8,51
Amobarbital	4,20	11,40
Barbital	5,20	14,70
Thiobutabarbital	46,60	115,00
Thiopental	47,00	109,00

Tab. 7 Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten $\cdot 10^4$ (h^{-1}) von Barbitursäurederivaten bei unterschiedlichen Temperaturen
(Glycin/NaOH-Puffer pH 9,0; $I=0,10$)

Bei Stabilitätsvoraussagen für beliebige Temperaturen kann von einer graphischen Auftragung des Logarithmus der Reaktionsgeschwindigkeitskonstante k gegen den reziproken Wert der absoluten Temperatur ausgegangen werden, wobei eine Gerade resultieren muß (78).

Wie aus Abb.5 zu entnehmen ist, besteht eine Linearität zwischen diesen Parametern für die Hydrolyse von Thiopental, Barbital, Aprobarbital und Phenobarbital. Die jeweiligen Aktivierungsenergien der einzelnen Barbiturate können einerseits aus der Steigung der in Abb.5 erhaltenen Geraden ermittelt oder mit Hilfe der Arrhenius-Gleichung berechnet werden.

Wie aus Tab.8 zu entnehmen ist, liegen für die untersuchten Barbiturate unter den gewählten Bedingungen die Aktivierungsenergien in einem Bereich von 64 bis 85 (kJ/mol), welcher für thermische Arzneistoffzersetzungen charakteristisch ist (6).

Verbindung	E (kJ/mol)	log A	$k \cdot 10^4$ (h ⁻¹)
Pentobarbital	68,94	6,9	0,0035
Secbutabarbital	64,92	6,3	0,049
Aprobarbital	72,54	9,3	0,102
Phenobarbital	81,41	10,1	0,410
Amobarbital	84,67	10,8	0,492
Barbital	82,99	10,6	0,649
Thiobutabarbital	69,48	9,3	8,250
Thiopental	63,99	8,4	9,562

Tab.8 Reaktionskinetische Parameter der Hydrolyse von Barbitursäurederivaten
(Glycin/NaOH-Puffer pH 9,0; I=0,10)

Mit Hilfe der Arrhenius-Beziehung läßt sich durch Extrapolation die Stabilität der Barbitursäurederivate bei Raumtemperatur voraussagen (Abb.5). So beträgt beispielsweise für Phe-

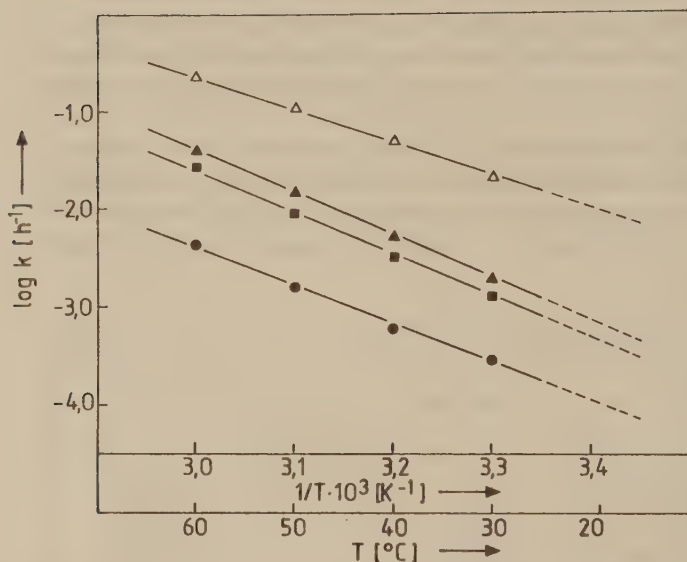


Abb. 5 Beziehung zwischen Temperatur und Reaktionsgeschwindigkeitskonstante k der Zersetzung von Thiopental, Barbital, Phenobarbital und Aprobarbital

(Glycin/NaOH-Puffer pH 9,0; $I = 0,10$)

- | | |
|----------------------------------|--------------|
| - Δ - Thiopental | $r = 0,9987$ |
| - $\blacktriangle$ - Barbital | $r = 0,9997$ |
| - $\blacksquare$ - Phenobarbital | $r = 0,9998$ |
| - $\bullet$ - Aprobarbital | $r = 0,9984$ |

nobarbital die Geschwindigkeitskonstante bei 20°C
 $k=0,41 \cdot 10^{-4} (\text{h}^{-1})$.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wurden für die untersuchten Barbiturate die für die Charakterisierung der Haltbarkeit besonders aussagekräftigen Werte $t_{50\%}$ und $t_{90\%}$ berechnet.

Verbindung	$t_{90\%}$ (Tage)	$t_{50\%}$ (Jahre)
Pentobarbital	1250	23,2
Secbutabarbital	893	16,6
Aprobarbital	428	7,9
Phenobarbital	107	2,0
Amobarbital	89	1,7
Barbital	67	1,3
Thiobutabarbital	5	0,1
Thiopental	5	0,09

Tab.9 Haltbarkeitsvorhersage für Barbitursäurederivate in
wäßriger Lösung bei 20°C
(Glycin/NaOH-Puffer pH 9,0; I=0,10)

Aus den in Tab.9 enthaltenen $t_{90\%}$ -Werten geht hervor, daß in wäßriger Lösung unter den gewählten Bedingungen lediglich Pentobarbital bei einer Lagerungszeit von mehr als 3 Jahren eine ausreichende Stabilität aufweist. Für alle weiteren Barbiturate ist eine Stabilisierung anzustreben.

1.3 Abhängigkeit der Stabilität von der Konzentration und der Ionenstärke

Bei einer Reaktion 1.Ordnung stellt die Halbwertszeit eine normalerweise von der Konzentration unabhängige Größe dar. Wie aus Abb.6 hervorgeht, besteht zwischen den Gehaltsverlusten der niedrigsten Konzentration von 100mg/100ml und der höchstkonzentrierten Lösung von 1000mg/100ml kein signifikanter Unterschied. Entsprechend den Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten der Barbitol-Hydrolyse ergeben sich Halbwertszeiten von $t_{50\%}=144$ h (100mg/100ml) und $t_{50\%}=168$ h (1000mg/100ml).

Wie zu erwarten geht daraus hervor, daß die Halbwertszeit eine von der Konzentration der untersuchten Barbiturate unabhängige Größe ist und die gemessenen Unterschiede in der Schwankungsbreite der Bestimmungsmethode begründet sind.

Um den Einfluß der Ionenstärke auf die Zersetzung der Barbiturate zu untersuchen, wurde bei Lösungen unter Konstanz von pH-Wert, Konzentration und Temperatur die Ionenstärke durch Zusätze von Natriumchlorid verändert. Die Untersuchungen wurden innerhalb eines Bereiches von 0,1 bis 0,3 durchgeführt.

Wie aus der umgeformten Debye-Hückel-Gleichung hervorgeht, ist die Art der Beeinflussung abhängig von der Ladung der reagierenden Ionen

$$\log k = \log k_0 + 2QZ_A Z_B \frac{\sqrt{\mu}}{1 + \sqrt{\mu}}$$

Dabei bedeuten Z_A und Z_B die Ladungen der reagierenden Komponenten A und B und μ die Ionenstärke. Wenn $\log k$ gegen $\sqrt{\mu}/(1 + \sqrt{\mu})$ aufgetragen wird, erhält man Geraden, in deren Steigung die Ladungen der reagierenden Ionen eingehen und deren Steilheit den Einfluß der Ionenstärke auf die Hydrolysegeschwindigkeit wiedergibt (10).

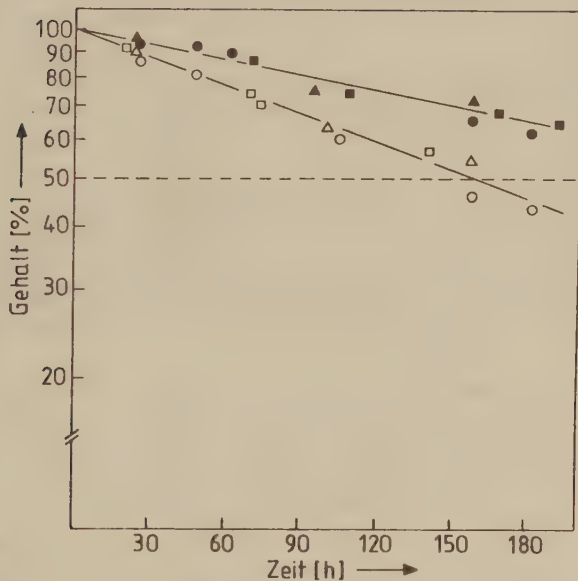


Abb. 6 Beziehung zwischen Konzentration und Instabilität von Barbital (o) und Phenobarbital (●)
(Glycin/NaOH-Puffer pH 9,0; I = 0,10;
T = 60°C)

- 100 mg%
- ▲- 500 mg%
- 1000 mg%

Unter den vorgegebenen Versuchsbedingungen konnte bei pH 9,0 kein Einfluß der Ionenstärke auf die Hydrolysegeschwindigkeit von Barbital und Phenobarbital festgestellt werden, da die Geraden keine signifikante Steigung aufweisen (Abb.7).

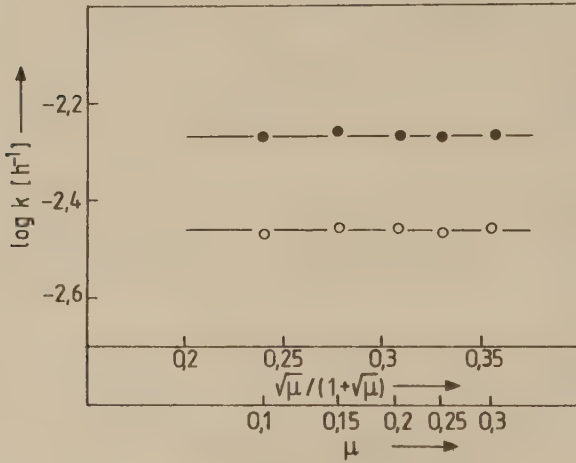


Abb. 7 Einfluß der Ionenstärke auf die Instabilität von Barbital und Phenobarbital (Glycin/NaOH-Puffer pH 9,0; $T = 60^{\circ}\text{C}$)

- Barbital
- Phenobarbital

1.4 Einfluß des pH-Wertes auf die Stabilität

Die hydrolytische Stabilität von Arzneistoffen in Lösungen kann sehr ausgeprägt von deren pH-Wert beeinflußt werden. In der Regel wird eine Verminderung der Stabilität mit zunehmendem pH-Wert beobachtet (7).

Um den Einfluß des pH-Wertes auf die Zersetzung von Barbitursäurederivaten festzustellen, wurde in gepufferten Lösungen ein pH-Bereich zwischen 7,5 und 10,5 untersucht.

Wie aus Abb.8 hervorgeht, steigt die Zersetzungsgeschwindigkeit von Phenobarbital mit zunehmendem pH-Wert. Bei pH 9,97 wird bei einer Temperatur von 60°C 50% des Wirkstoffes innerhalb von 50 Stunden abgebaut. Bei pH 8,64 tritt dieser Grad der Zersetzung erst nach einer 3,6-fach längeren Lagerzeit ein.

Aus Abb.9 geht hervor, daß die Reaktionsgeschwindigkeit der Hydrolyse im schwach alkalischen Bereich ansteigt, wobei ein Plateau im Bereich von pH 8,0 bis 9,5 auftritt. Oberhalb pH 9,5 verläuft der Anstieg wieder exponentiell.

Daraus geht hervor, daß für Amobarbital oberhalb von pH 9,0 kleine pH-Änderungen bereits großen Einfluß auf die Stabilität ausüben, während zwischen pH 8,0-9,0 fast keine Unterschiede bestehen. Amobarbital hydrolysiert bei pH 10,5 etwa viermal schneller als bei pH 7,5; bei Barbital tritt ein etwa dreimal schnellerer Zerfall ein.

Da die Zersetzung von Barbitursäurederivaten vom pH-Wert der Lösungen abhängig ist, sind Stabilitätsuntersuchungen bei konstanten pH-Werten durchzuführen. Außerdem kann der pH-Wert wäßriger ungepufferter Lösungen während der Hydrolyse durch Einfluß von Zersetzungsprodukten absinken, was zu Ausfällungen des freien unzersetzten Barbiturats führen kann. Für die Untersuchungen wurden die Lösungen bei pH 9,0 mit Glycin/NaOH-Puffer konstant gehalten. Es zeigten sich keine wesentlichen Änderungen der pH-Werte der Lösungen.

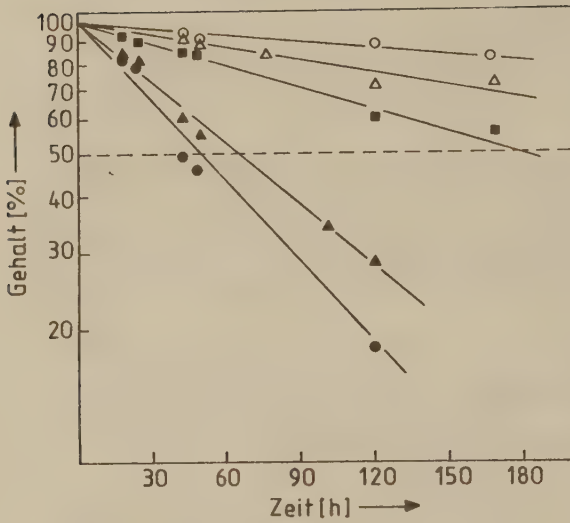


Abb. 8 Stabilität von Phenobarbital in wäßriger Lösung in Abhängigkeit vom pH-Wert
(I = 0,10; T = 60°C)

-○- pH 7,85

-▲- pH 9,72

-△- pH 8,17

-●- pH 9,97

-■- pH 8,64

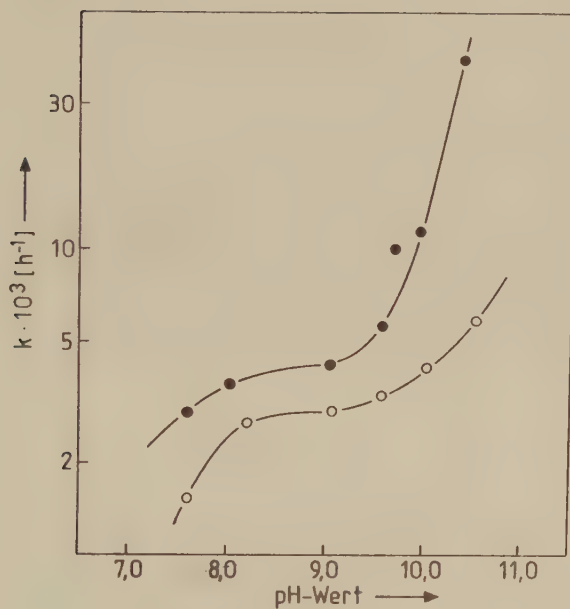


Abb. 9 Einfluß des pH-Wertes auf die Instabilität
 von Barbital und Amobarbital
(Puffer: Na-Borat/HCl und Na-Borat/NaOH;
 $T = 60^\circ\text{C}$)

—●— Barbital —○— Amobarbital

Hydrolysen können nicht nur durch Hydroxylionen oder Hydroxoniumionen, sondern auch durch die Art des Puffers beeinflusst werden. In Abhängigkeit von den Salzkomponenten können infolge allgemeiner Säure-Base-Katalyse bei ansonst konstantem pH-Wert unterschiedliche Zerfallskonstanten auftreten (6).

Mittels Borat- und Glycin-Puffersystemen wurde bei pH 9,0 und 60°C der Einfluß der Art des Puffers auf die Zersetzung geprüft. Dabei zeigten sich lediglich geringfügige Unterschiede der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten, die im Bereich der Meßfehler liegen. Für die Hydrolyse von Phenobarbital bei 30°C betrug die Zersetzungsgeschwindigkeitskonstante in Glycin/NaOH-Puffer $1,21 \cdot 10^{-4} (\text{h}^{-1})$ und in Na-Borat/HCl-Puffer $1,24 \cdot 10^{-4} (\text{h}^{-1})$. Auswirkungen einer allgemeinen Basenkatalyse konnten damit im vorliegenden Fall vernachlässigt werden.

1.5 Identifizierung von Zersetzungsprodukten

Bei der Untersuchung der Hydrolyse von 5,5-disubstituierten Barbitursäurederivaten können in Abhängigkeit von den gewählten pH-Werten und den Substituenten an der Seitenkette unterschiedliche Zersetzungsprodukte auftreten. Durch Hydroxylionenangriff wird die undissoziierte oder die monoanionische Form durch Spaltung einer im Molekül vorliegenden Amidbindung abgebaut. In Abhängigkeit von der Spaltungsstelle können als Zersetzungsprodukte Malonsäurediamide oder offenkettige Ureide erhalten werden (7).

Zum Nachweis der Zersetzungsprodukte wurden Lösungen von Phenobarbital einer thermischen Belastung unter Lichtschutz unterworfen. Dabei konnte die Bildung nadelförmiger Kristalle beobachtet werden. Nach 60 Tagen Lagerung von Lösungen des Phenobarbitals bei 50°C war eine hohe Niederschlagsbildung sichtbar.

Die Untersuchungen der zersetzten Lösungen und des isolierten Niederschlags des Phenobarbitals wurden dünnschicht- und hoch-

druckflüssigkeitschromatographisch sowie infrarotspektroskopisch durchgeführt.

Wie aus Abb.10 und 11 hervorgeht, zeigt Phenobarbital in Abhängigkeit von der Belastungstemperatur eine unterschiedliche Anzahl von Abbauprodukten. In der bei 40°C gelagerten Lösung konnten dünn-schichtchromatographisch 3 Abbauprodukte nachgewiesen werden.

Durch Vergleich der R_f -Werte, der Kapazitätsfaktoren k' und der Schmelzpunkte des isolierten Niederschlags mit Phenylethylacetylarnstoff konnte die Identität der Verbindung nachgewiesen werden. Die Schmelztemperatur des Niederschlags beträgt 150°C, die von Phenylethylacetylarnstoff 149-150°C (Tab.10).

Verbindung	Chromatographisches System	
	DC (R_f)	HPLC (k')
Phenobarbital	34	2,2
Phenylbuttersäure	11	6,5
Phenylethylacetylarnstoff	78	4,8
Abbauprodukt 1	77	4,8
Abbauprodukt 2	11	6,9
Abbauprodukt 3	0	0,8

Tab.10 Chromatographischer Nachweis der Zersetzungsprodukte des Phenobarbitals

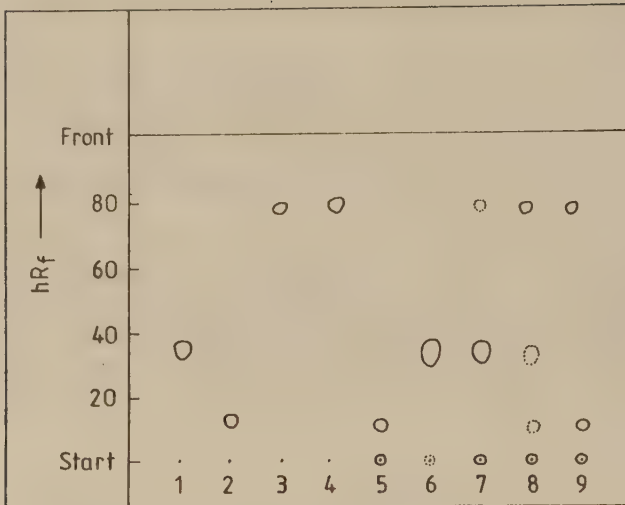


Abb. 10 Dünnschichtchromatographischer Nachweis von Zersetzungsprodukten des Phenobarbital-Na in Abhängigkeit von unterschiedlichen Belastungsfaktoren

- 1 Phenobarbital-Na
- 2 2-Phenyl-buttersäure
- 3 Phenylethylacetylharnstoff
- 4 Niederschlag aus der Phenobarbital-Na-Lösung
- 5 Überstand aus der Lösung 4
- 6 Phenobarbital-Na-Lösung (Ethanol 50%) nach 12 Mon. thermischer Belastung bei $T = 20^{\circ}\text{C}$
- 7 Phenobarbital-Na-Lösung (Ethanol 50%) nach 12 Mon. thermischer Belastung bei $T = 30^{\circ}\text{C}$
- 8 Phenobarbital-Na-Lösung (Ethanol 50%) nach 12 Mon. thermischer Belastung bei $T = 40^{\circ}\text{C}$
- 9 Phenobarbital-Na-Lösung (Ethanol 50%) nach 12 Mon. thermischer Belastung bei $T = 60^{\circ}\text{C}$



Abb. 11 Hochdruckflüssigkeitschromato-
graphischer Nachweis der Zer-
setzungsprodukte von Phenobar-
bital (P) nach 12 Mon. thermi-
scher Belastung bei $T = 40^{\circ}\text{C}$
(stationäre Phase: Nucleosil 5
C 18; mobile Phase: Acetonitril
30 T, 0,05m ortho-Phosphorsäure
70 T; Durchfluß: 1,5 ml/min;
 $T = 40^{\circ}\text{C}$)

Die weitere Absicherung der Identität des Niederschlags erfolgte durch Aufnahme von Infrarotspektren.

Der isolierte Niederschlag zeigt im Fingerprintbereich (Wellenzahl von $625 - 1500 \text{ cm}^{-1}$) Übereinstimmung mit dem Spektrum von Phenylethylacetylarnstoff (Abb.12). Daraus geht hervor, daß die im Dünnschichtchromatogramm mit einem $R_f = 77$ nachgewiesene Substanz dem Ureid Phenylethylacetylarnstoff entspricht.

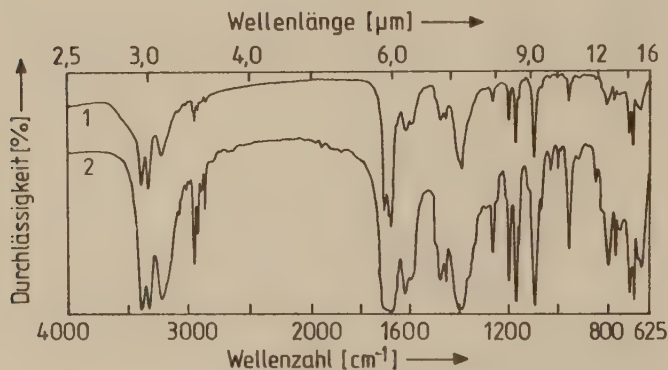


Abb. 12 Infrarotspektroskopischer Nachweis des Hauptzersetzungproduktes Phenylethylacetylarnstoff bei der Hydrolyse von Phenobarbital

- 1 Phenylethylacetylarnstoff
- 2 Niederschlag nach thermischer Belastung

Die Hochdruckflüssigkeits- und Dünnschichtchromatogramme (Abb.11 und Abb.10) zeigen außerdem, daß neben Phenylethylacetylharnstoff noch weitere Zersetzungsprodukte entstehen. Durch Vergleich der k' und R_f -Werte (Tab.10) mit Phenylbuttersäure-Referenzsubstanz kann die Identität eines weiteren Abbauproduktes sichergestellt werden, welches durch Abbau des Phenylethylacetylharnstoffes entsteht.

2. Untersuchung der Photostabilität

Zur beschleunigten Untersuchung der Lichtstabilität der Barbiturate wurde das Schnellbelichtungsgerät Suntest verwendet, dessen Xenon-Bogenlampe sonnenähnliche Wellenlängencharakteristik aufweist (79).

Eine photolytische Zersetzung wird bei diesem Gerät um einen mittleren Faktor 2,44 beschleunigt, verglichen mit einer Belastung unter direktem Sonnenlicht (79).

Als Indikator für mögliche Photoinstabilitäten wurden die durch die Belichtung eingetretenen spektralen Veränderungen herangezogen. Dazu wurde die Extinktionsänderung bei den jeweiligen Absorptionsmaxima bestimmt ($\lambda = 239-241\text{nm}$).

Es war weder eine Verschiebung der Absorptionsmaxima noch eine wesentliche Veränderung der Größe der Extinktionen zu beobachten.

Nach Befunden von MOKROSZ und BOJARSKI entspricht die lichtinduzierte Zersetzung von Barbitursäurederivaten einer Zersetzung erster Ordnung (80). Im Gegensatz dazu waren bei den untersuchten Barbituraten Aprobarbital, Barbital, Phenobarbital und Secbutabarbital nach zwanzigstündiger Lichtbelastung im Suntest keine signifikanten spektralen Veränderungen zu beobachten. Die Extinktionsabnahme betrug weniger als 1%, so daß diese 5,5-disubstituierten Barbitursäurederivate als photostabil angesehen werden können.

3. Diskussion der Ergebnisse

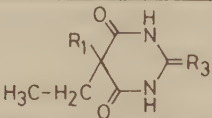
Die bei den untersuchten Barbiturathydrolysen experimentell ermittelten Aktivierungsenergien im Bereich von 64 bis 85 kJ/mol bestätigen Befunde von GARRETT, die ähnliche Werte aufweisen (76).

Wie aus Tab. 11 hervorgeht, besteht zwischen der Halbwertszeit der Zersetzung und dem Einfluß der Substituenten am Barbitursäuremolekül folgende Beziehungen:

- Veränderungen am Ring selbst, wie beispielsweise der Austausch von Sauerstoff gegen Schwefel, bewirken eine erhebliche Erhöhung der Instabilität. Pentobarbital weist eine Halbwertszeit von 514 Tagen auf, dagegen Thiopental nur noch von 3 Tagen.
- Eine längere Seitenkette erhöht die Haltbarkeit der Verbindung. So bewirkt eine Verlängerung der Seitenkette von 3 auf 4 Kohlenstoffatome eine Verbesserung der Haltbarkeit $t_{50\%}$ von 466 Tage auf 514 Tage.
- Sind voluminöse, aber ungesättigte Verbindungen wie beispielsweise bei Phenobarbital vorhanden, wird die Hydrolyse begünstigt. Eine Halbwertszeit von 34 Tagen ist bei der Zersetzung von Phenobarbital zu beobachten.

Ein Zusammenhang zwischen der Lipidlöslichkeit beziehungsweise der daraus resultierenden Wirkungsdauer und der Hydrolysegeschwindigkeit konnte bei den untersuchten Barbituraten nicht festgestellt werden.

Im Unterschied zu Untersuchungen von MAULDING und Mitarbeitern (118), die eine Beschleunigung der Zersetzung von Butalbital durch Erhöhung der Ionenstärke bei einem pH von 11,2 feststellten, war eine Abhängigkeit der Barbital- und Phenobarbital-Hydrolyse von der Ionenstärke bei pH 9,0 nicht zu beobachten. Zu vergleichbaren Resultaten führten Untersuchungen von KHALIL und Mitarbeitern, die bei einem pH-Wert von 6,8

		
R_1	R_3	Halbwertszeit $t_{1/2}$ (d)
$H_3C-H_2C-H_2C-HC-CH_3$	S	3
	O	34
H_3C-H_2C-	O	20
$H_3C-H_2C-HC-CH_3$	O	466
$H_3C-H_2C-H_2C-HC-CH_3$	O	514

Tab. 11 Einfluß von Substituenten auf die Halbwertszeit $t_{1/2}$ der Barbituratzersetzung
 (Glycin / NaOH-Puffer pH 9,0; I = 0,10;
 T = 50°C)

ebenfalls keinen Einfluß der Ionenstärke auf den Anteil von Phenylacetal feststellen konnten [119].

Dieses unterschiedliche Verhalten der Barbitursäurederivate gegenüber der Ionenstärke kann unter anderem in den α -Werten der entsprechenden Lösungen und den damit verbundenen Dissoziationsverhältnissen dieser Arzneistoffe begründet sein. Barbitursäuren stellen zweiprotische schwache Säuren dar, deren α_1 -Werte bei etwa 7-8 und deren α_2 -Werte bei etwa 11-12 liegen. Wenn Lösungen mit α -Werten verwendet werden, die keine vollständige Dissoziation der Verbindungen ermöglichen, kann mit einem Einfluß der Ionenstärke auf die Reaktionsgeschwindigkeit nicht gerechnet werden. Da zu vermuten ist, daß einer der Reaktanten ein neutrales Molekül ist [120].

In den vorliegenden Untersuchungen konnten Phenylethylacetyl-harnstoff und Phenylbuttersäure als Zersetzungsprodukte des Phenylacetals nachgewiesen werden, so daß die 1,2-Spaltung als Hauptweg des Abbaus angenommen werden kann (Abb. 13).

Unsere Befunde stimmen daher auch mit Untersuchungsergebnissen von GARRETT überein, wonach die 1,2-Spaltung für undissoziierte sowie auch für dissoziierte Barbitursäurederivate angenommen wird [76]. Phenylethylacetylharnstoff wurde als primäres Zersetzungsprodukt der Phenylacetal-Hydrolyse auch von GUN und Mitarbeitern angegeben (121).

GARDNER und GUYAN gehen davon aus, daß die undissoziierten Verbindungen vor allem einer 1,2-Spaltung unterliegen (Abb. 13) [122]. Da bei α 0,2 die untersuchten Barbiturate zu 96% dissoziiert vorliegen, wäre diesen Abbauweg ausschließen. Andererseits kann aufgrund der Phenylgruppe an 4-5 mit einer sterischen Behinderung der 1,2-Spaltung bei der Phenylacetal-Hydrolyse gerechnet werden, so daß eine 1,2-Spaltung bevorzugt sein könnte.

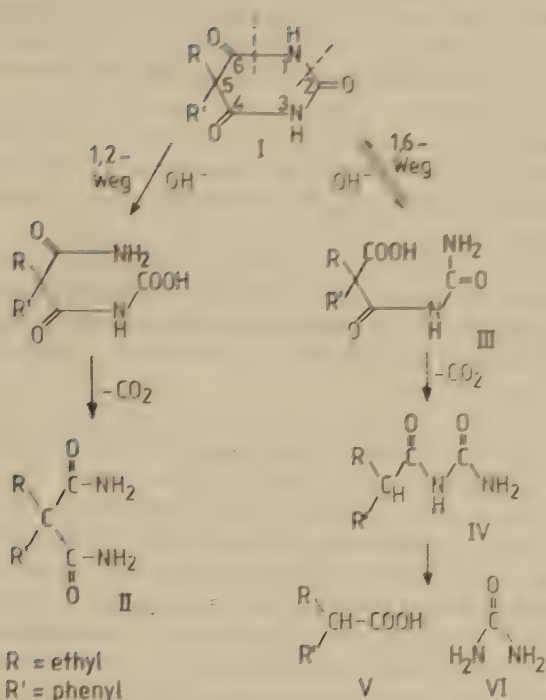


Abb. 13 Reaktionsschema für den hydrolytischen Abbau von Phenobarbital

- I Phenobarbital
- II Phenylethylmalonsäurediamid
- III Phenylethylmalonursäure
- IV Phenylethylacetylharnstoff
- V Phenylbuttersäure
- VI Harnstoff

Aus den ermittelten $t_{90\%}$ -Werten der untersuchten Barbiturate ist zu erkennen, daß fast alle wäßrigen Lösungen nicht ausreichend stabil sind. Eine Ausnahme besteht bei Pentobarbital-Lösungen, deren Gehalt nach 3 Jahren noch über 90% beträgt.

Um eine ausreichende Haltbarkeit der Lösungen zu erreichen, müssen Barbiturate als Lösungen mit stabilisierenden Hilfsstoffen verarbeitet oder als Trockenzubereitungen hergestellt werden.

Bei Aprobarbital, Barbital, Phenobarbital und Secbutabarbital konnte im Gegensatz zu Befunden von MOKROSZ und BOJARSKI unter Lichteinfluß keine wesentliche Abnahme der Stabilität festgestellt werden (80).

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, daß dabei Quecksilberniederdrucklampen verwendet werden. Diese Lampen weisen ihre höchste Intensität bei einer Wellenlänge von $\lambda = 254 \text{ nm}$ auf, welche im Tageslicht nicht enthalten ist. Da Arzneistoffe bevorzugt durch Licht des Wellenlängenbereiches zersetzt werden, in dem sie Extinktionsmaxima aufweisen, muß im Falle einer solchen Bestrahlung der Barbitursäurederivate bei $\lambda = 254 \text{ nm}$ mit Zersetzungen gerechnet werden, da die Extinktionsmaxima dieser Verbindungen zwischen $\lambda = 240 - 254 \text{ nm}$ liegen (123,124).

Eine photolytische Zersetzung von Barbitursäurederivaten bei Tageslichtexposition ist daher entsprechend unseren Befunden nicht gegeben.

II. Stabilisierung von Barbitursäurederivaten durch Lösungsmittelgemische

Hydrophile nichtwäßrige Lösungsmittel können bei hydrolysierbaren Arzneistoffen eine Verbesserung der Stabilität bewirken.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es, den Einfluß hydrophiler nichtwäßriger Lösungsmittel auf die Stabilität von Barbitursäurederivaten zu ermitteln. Die Einflußnahme der Dielektrizitätskonstante des Lösungsmediums auf die Hydrolysegeschwindigkeit von Barbital und Phenobarbital wurde ebenfalls überprüft.

1. Einfluß hydrophiler Lösungsmittel auf die Stabilität von Barbiturat-Lösungen

Da insbesondere 5,5-disubstituierte Barbitursäurederivate und Thiobarbiturate als flüssige Zubereitungen beziehungsweise als Trockenpräparate angewendet werden, wurden in die vorliegenden Untersuchungen Amobarbital, Aprobarbital, Barbital, Pentobarbital, Phenobarbital, Secbutabarbital sowie die Thiobarbiturate Thiobutabarbital und Thiopental einbezogen (Tab.6). Untersuchungen über die Haltbarkeit dieser Barbitursäurederivate in Abhängigkeit des Lösungsmittels werden bisher nur in Einzelfällen beschrieben (39,42,81).

Untersuchungen über die Stabilität von Arzneistoffen in Gegenwart hydrophiler nichtwäßriger Lösungsmittel zeigen, daß insbesondere Ethanol, Glycerin, Propylenglykol und Polyethylenglykol für eine Verzögerung der Zersetzung herangezogen werden können (82). Andererseits sind solche Lösungsmittel in zahlreichen Fertigarzneimitteln zur oralen oder parenteralen Applikation enthalten, so daß es geboten erscheint, deren Einfluß auf die Haltbarkeit der Barbitursäurederivate zu überprüfen (Tab.12)(83).

Verbindung	Formel	DK 25°C	Viskosität mPas, 20°C
Wasser	H_2O	78,5	1,00
Ethanol	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{OH}$	24,3	1,2
Propylenglykol	$\text{H}_3\text{C}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{OH}$	33,0	56
Glycerin	$\text{HOH}_2\text{C}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{OH}$	42,5	939
Polyethylen- glykol -200 -400	$\text{HOCH}_2-(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{OH}$	20,5 14,2	58- 85 105-152

Tab.12 Physikalische Kennzahlen der untersuchten hydro-
philen nichtwäßrigen Lösungsmittel im Vergleich
zu Wasser

1.1 Einfluß der Art des Lösungsmittels

Ein Wechsel des Lösungsmittels kann die Geschwindigkeit und die Ordnung chemischer Reaktionen verändern (8). So wurde bei Untersuchungen über den Lösungsmiteleinfluß auf die Haltbarkeit von Procain festgestellt, daß die Hydrolyse in Gegenwart von Propylenglykol schneller abläuft als in 1,4-Butandiol (43). Durch die geeignete Wahl eines Lösungsmittels können daher bemerkenswerte Beschleunigungen oder Verzögerungen einer Reaktion erzielt werden (10).

Für die hydrolyseempfindlichen Barbitursäurederivate waren die Einflüsse von weniger polaren Lösungsmitteln aufzuklären. In diesem Zusammenhang wurden Auswirkungen von Ethanol, Glycerin, Propylenglykol und Polyethylenglykol überprüft.

Wie die vorliegenden Untersuchungen ergaben, können durch die Wahl geeigneter hydrophiler nichtwäßriger Lösungsmittel Verbesserungen der Stabilität von 5,5-disubstituierten Barbituraten und Thiobarbituraten erzielt werden.

Einfluß von Ethanol

Ethanol wird überwiegend aufgrund seiner lösungsverbessernden oder konservierenden Eigenschaft eingesetzt (84,85). So enthält beispielsweise die Hydrocortison-Injektionslösung des Formularium der Nederlandse Apothekers 50% Ethanol.

Wie aus Abb.14, 15 und 16 hervorgeht, laufen Hydrolysen von Amobarbital, Barbital und Secbutabarbital in Gegenwart von Ethanol wesentlich langsamer ab als in wäßrigen gepufferten Lösungen. Der Stabilisierungseffekt durch Ethanolzusätze ist bei der Zersetzung von Barbital deutlicher zu erkennen als bei Aprobarbital oder Secbutabarbital. Während die Halbwertszeit der Barbitalzersetzung in wäßriger gepufferter Lösung nur 57 Tage beträgt, steigt diese in Gegenwart von 50% Ethanol auf 76 Tage an (Abb.15).

Unter dem Einfluß von Ethanol wurde auch ein verlangsamter Abbau der Kurznarkotika Thiopental und Thiobutabarbital festgestellt (Abb.17). Aus dem Säulendiagramm der bei 60°C berechneten Grenzwerte der Arzneimittelstabilität $t_{90\%}$ ist ersichtlich, daß Ethanolzusätze einen ausgeprägten stabilisierenden Effekt ausüben. In einer Konzentration von 50% V/V vermag Ethanol die $t_{90\%}$ bei Thiobutabarbital auf 12 Stunden d.h. um das 3-fache zu verlängern.

Einfluß von Propylenglykol

Unter dem Einfluß von Propylenglykol wurde die Halbwertszeit der Barbitursäurederivate in gepufferter wäßriger Lösung erhöht (Abb.14,15 und 16).

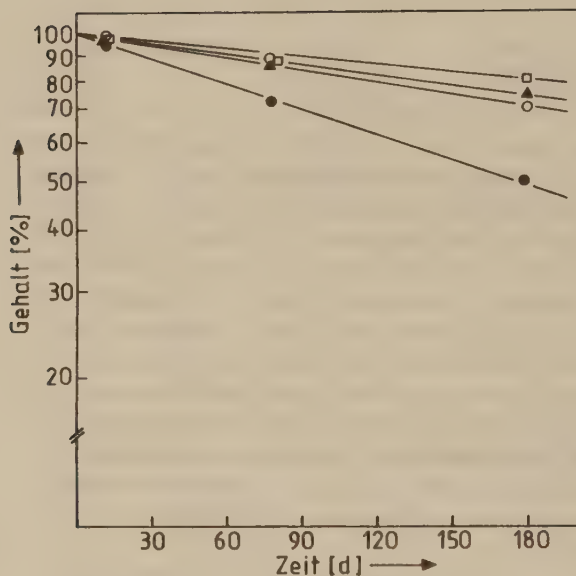


Abb. 14 Stabilisierung von Aprobarbital in wäßriger Lösung bei 50°C in Abhängigkeit vom Zusatz hydrophiler nichtwäßriger Lösungsmittel (Glycin/NaOH-Puffer pH 9,0; I = 0,10)

- Wasser
- Ethanol 50%
- ▲- Propylenglykol 50%
- Polyethylenglykol 300 50%

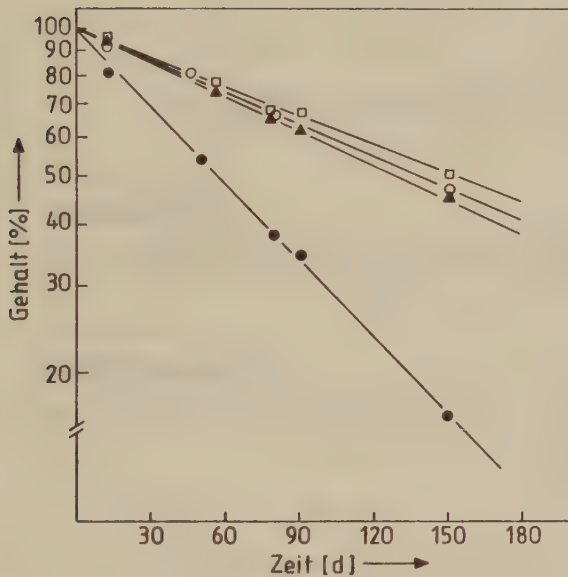


Abb. 15 Stabilisierung von Barbital in wäßriger Lösung bei 50°C in Abhängigkeit vom Zusatz hydrophiler nichtwäßriger Lösungsmittel (Glycin/NaOH-Puffer pH 9,0; I = 0,10)

- Wasser
- Ethanol 50%
- ▲- Propylenglykol 50%
- Polyethylenglykol 300 50%

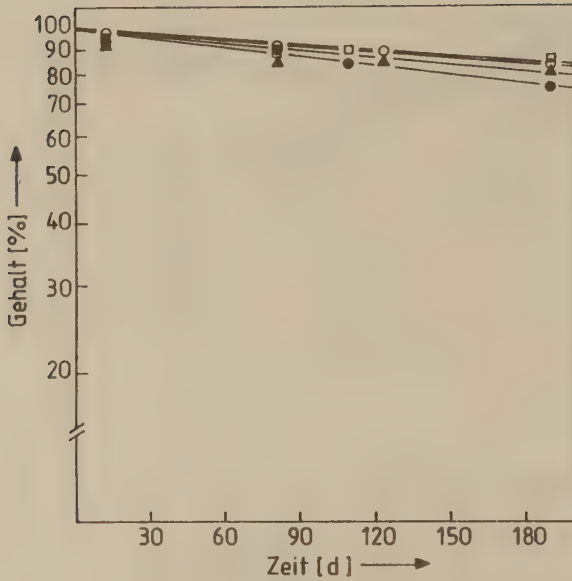


Abb. 16 Stabilisierung von Secbutabarbital in wäßriger Lösung bei 50°C in Abhängigkeit vom Zusatz hydrophiler nichtwäßriger Lösungsmittel

(Glycin/NaOH-Puffer pH 9,0; I = 0,10)

- Wasser
- Ethanol 50%
- ▲- Propylenglykol 50%
- ◻- Polyethylenglykol 300 50%

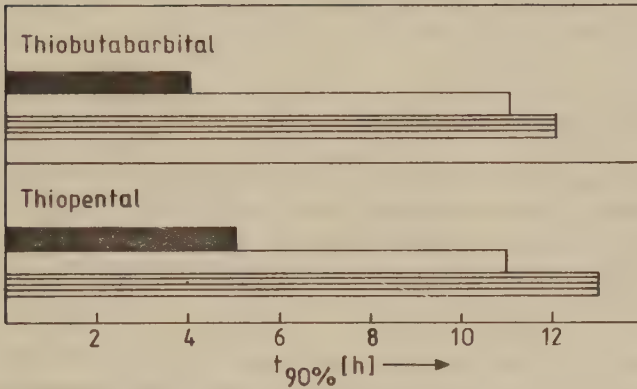


Abb. 17 Abhängigkeit der Haltbarkeit $t_{90\%}$ von Thiobutabarbital und Thiopental in wäßriger Lösung vom Zusatz hydrophiler Lösungsmittel (Glycin/NaOH-Puffer pH 9,0; I = 0,10; T = 60°C)

- rein wäßrige Lösung
- Propylenglykol 50%
- ▨ Ethanol 50%

Daraus ist ersichtlich, daß Propylenglykol eine annähernd gleiche Auswirkung auf die Erhöhung der Halbwertszeit wie Ethanol besitzt. In einer Konzentration von 50%G/V vermag Propylenglykol die Halbwertszeit von Aprobarbital um etwa das 1,5-fache auf 273 Tage zu erhöhen. Die Zeit in der sich 10% Aprobarbital zersetzt haben, wird bei 50°C innerhalb von 41 Tagen erreicht.

Einfluß von Polyethylenglykol 300

Bei 50°C beträgt in Gegenwart von 50% Polyethylenglykol 300 die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante von Aprobarbital $k=15,5 \cdot 10^{-4}(\text{d}^{-1})$ und von Secbutabarbital $k=10,5 \cdot 10^{-4}(\text{d}^{-1})$. Die Werte sind mit denen bei Zusatz von Propylenglykol oder Ethanol vergleichbar.

Wie aus Abb.14,15 und 16 hervorgeht, kann für die untersuchten Barbiturate eine Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeitskonstante in gepufferten Lösungen durch Zusätze von Polyethylenglykol 300 nachgewiesen werden.

Einfluß von Glycerin

Unter einer Temperaturbelastung von 30°C beträgt in Gegenwart von 50% Glycerin die Halbwertszeit des Phenobarbitals $t_{50\%}=563$ Tage. Der Stabilisierungseffekt fällt damit wesentlich schwächer aus als im Falle von Ethanol 50%, wo eine Verdoppelung der Halbwertszeit $t_{50\%}=1198$ Tage zu beobachten ist. Bei 50°C beträgt die Halbwertszeit der Zersetzung in Gegenwart von 50% Glycerin nur noch 60 Tage (Abb.18).

Wie in der graphischen Darstellung der Arrheniusgleichung gezeigt wird (Abb.19), entstehen bei der Phenobarbital-Hydrolyse in Gegenwart von hydrophilen nichtwäßrigen Lösungsmitteln Geraden, deren Steigungen einen annähernd gleichen Wert haben.

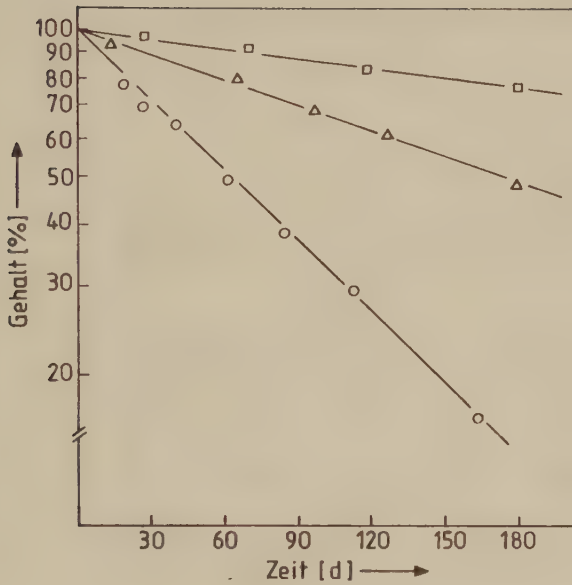


Abb. 18 Stabilisierung von Phenobarbital in wäßriger Lösung durch Zusatz von 50% Glycerin (Glycin/NaOH-Puffer pH 9,0; I = 0,10)

-□- 30°C -Δ- 40°C -○- 50°C

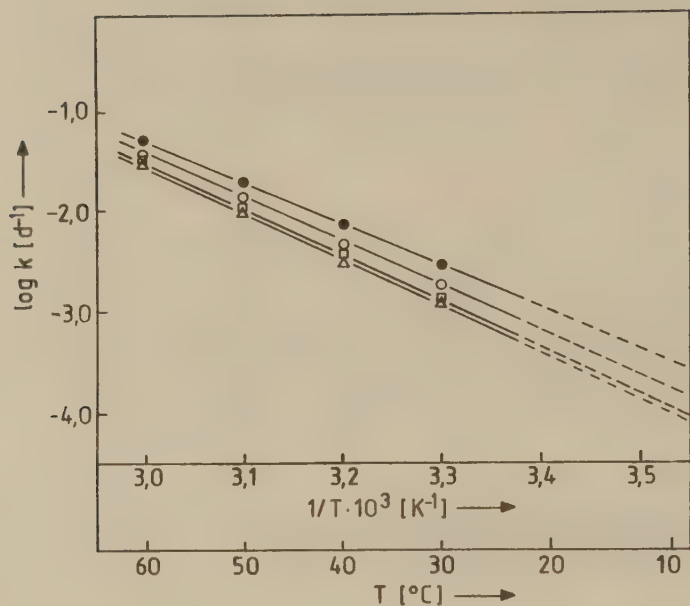


Abb. 19 Beziehung zwischen Temperatur und Reaktionsgeschwindigkeitskonstante k der Zersetzung von Phenobarbital
(Glycin/NaOH-Puffer pH 9,0; $I = 0,10$)

- Wasser
- Δ- Ethanol 30%
- Glycerin 30%
- ◻- Propylenglykol 30%

Aus Abb.19 ist zu ersehen, daß bei 20°C wäßrige Lösungen des Phenobarbitals die größte und solche mit 30% Ethanol die kleinste Reaktionsgeschwindigkeitskonstante aufweisen. Aus den extrapolierten Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten konnte die Haltbarkeitsdauer $t_{90\%}$ errechnet werden, welche für wäßrige Lösungen 118 Tage betrug. Eine erhebliche Verlängerung der Haltbarkeit ist durch 30% Ethanol sowie bei 30% Propylenglykol zu beobachten. Die $t_{90\%}$ -Werte betrugen bei Ethanolzusatz 414 Tage und bei Lösungen mit Propylenglykol 289 Tage. Bei Phenobarbital-Lösungen mit 30% Glycerin wurde die Haltbarkeitsdauer nur um etwa 69 Tage, geringfügig verlängert verglichen mit wäßrigen Lösungen.

Durch Extrapolation der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten auf weitere Temperaturen und den daraus errechneten $t_{90\%}$ -Werten kann entnommen werden, daß beispielsweise eine Lagerung bei 15°C im Vergleich zu der bei 20°C ungefähr eine Verdopplung der Haltbarkeitsdauer verursacht. Phenobarbital-Lösungen mit 30% Glycerinzusatz weisen bei 15°C eine $t_{90\%}$ von 373 Tagen auf, bei 20°C beträgt diese nur 187 Tage. Bei den Untersuchungen konnte beobachtet werden, daß durch Verringerung der Temperatur um 5°C die $t_{90\%}$ -Werte im Durchschnitt um den Faktor 1,87 verlängert werden.

Durch eine Schutzlagerung bei 15°C statt bei 25°C können erhebliche Verbesserungen der Stabilität bewirkt werden. Lösungen mit 30% Propylenglykol sind bei 25°C nur etwa 5 Monate haltbar, durch Lagerung bei 15°C verbessert sich die Haltbarkeitsdauer $t_{90\%}$ um etwa 12 Monate.

Die stabilisierende Wirkung der verwendeten Alkohole wurde vergleichend am Effekt untersucht, den jeweils 50% Zusatz auf die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante (k_0) der rein wäßrigen Lösung ($k=9,9 \cdot 10^{-4} (d^{-1})$) bewirkt.

Lösungsmittel	$k \cdot 10^4 \text{ (d}^{-1}\text{)}$	k_0/k
Ethanol 50% (V/V)	1,48	6,7
Propylenglykol 50% (G/V)	1,68	5,9
Glycerin 50% (G/V)	3,84	2,6

Tab.13 Einfluß von ein- und mehrwertigen Alkoholen auf die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante von Phenobarbital (Glycin/NaOH-Puffer pH 9,0; $I=0,10$; $T=20^\circ\text{C}$)

Wie aus Tab.13 hervorgeht, besitzt der Ethanolzusatz die günstigste stabilisierende Wirkung auf die Zersetzung von Phenobarbital. Wie der Vergleich zwischen Ethanol, Propylenglykol und Glycerin zeigt, wird die stabilisierende Wirkung mit zunehmender Wertigkeit der Alkohole geringer.

1.2 Einfluß der Lösungsmittelkonzentration

Hydrophile nichtwäßrige Lösungsmittel werden parenteral in Konzentrationen bis zu 60% verwendet. In flüssigen oralen Zubereitungen kann ihre Konzentration bis zu 50% betragen (86).

Barbitursäurederivate werden verhältnismäßig häufig zu Lösungen zur oralen oder parenteralen Applikation verarbeitet (75). Es sollte deshalb überprüft werden, wie weit Konzentrationsunterschiede Einfluß auf die Hydrolysegeschwindigkeit nehmen.

Außerdem sollte untersucht werden, ob ein Stabilisierungseffekt durch Propylenglykol (39) bei den ausgewählten 5,5-di-

substituierten Barbituraten und Thiobarbituraten auch durch andere hydrophile nichtwäßrige Lösungsmittel möglich ist. Untersuchungen zur Stabilisierung von Barbitursäurederivaten wurden mit 10, 30 und 50% an Lösungsmittelzusätzen durchgeführt.

Wie aus Abb.20 hervorgeht, wird der hydrolytische Abbau des Phenobarbitals bei einer Zunahme der Konzentration an Ethanol verlangsamt. Durch 30%V/V Ethanol kann die Halbwertszeit der Lösungen bei 50°C auf 70 Tage verdoppelt werden.

Auch mit Hilfe von Propylenglykol kann eine Erhöhung der Stabilität von Phenobarbital erreicht werden (Abb.21). Bei Anwendung von 10% Propylenglykol beträgt die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante bei 30°C $k=1,8 \cdot 10^{-3}(\text{d}^{-1})$ und sinkt bei 30% Propylenglykol auf einen Wert von $k=1,25 \cdot 10^{-3}(\text{d}^{-1})$. Erhöhung der Temperatur um 10°C beschleunigt die Zersetzung um das 3-fache.

Jeweils 10, 30 und 50% Ethanol, Propylenglykol und Glycerin wurden vergleichend am Effekt untersucht, den sie auf die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante von Phenobarbital bei 20°C ausüben. Als Maßzahl der stabilisierenden Wirkung wurde der Quotient aus der Reaktionsgeschwindigkeitskonstante in gepufferter wäßriger Lösung (k_0) und derjenigen mit Lösungsmittelzusatz (k) gebildet.

Wie aus Tab.14 hervorgeht, nimmt k_0/k unter dem Einfluß von 30% Ethanol um das 3,9-fache ab. Durch 30% Propylenglykol sinkt k_0/k um das 2,7-fache, durch 30% Glycerin nur um das 1,6-fache.

Die Verbesserung der Stabilität nimmt damit unabhängig von der Konzentration an Lösungsmittel in der Reihe Glycerin<Propylenglykol< Ethanol zu. Ähnliche Ergebnisse konnten bei den weiteren untersuchten Barbitursäureverbindungen erhalten werden.

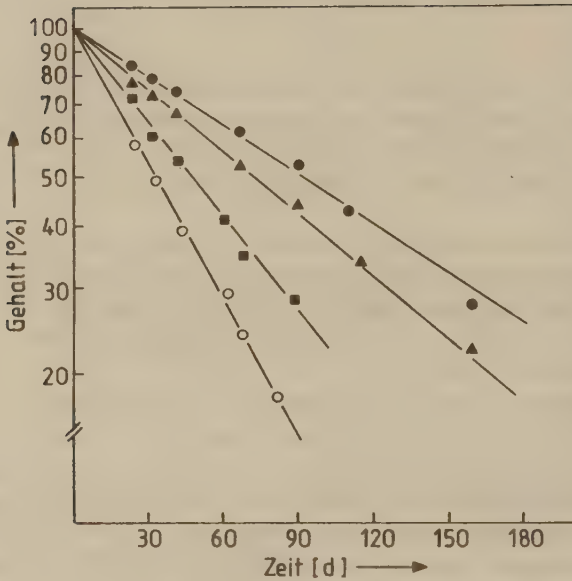


Abb. 20 Stabilisierung von Phenobarbital bei 50°C
in Abhängigkeit von der Lösungsmittel-
konzentration
(Glycin/NaOH-Puffer 9,0; I = 0,10)

- Wasser
- Ethanol 10%
- ▲- Ethanol 30%
- Ethanol 50%

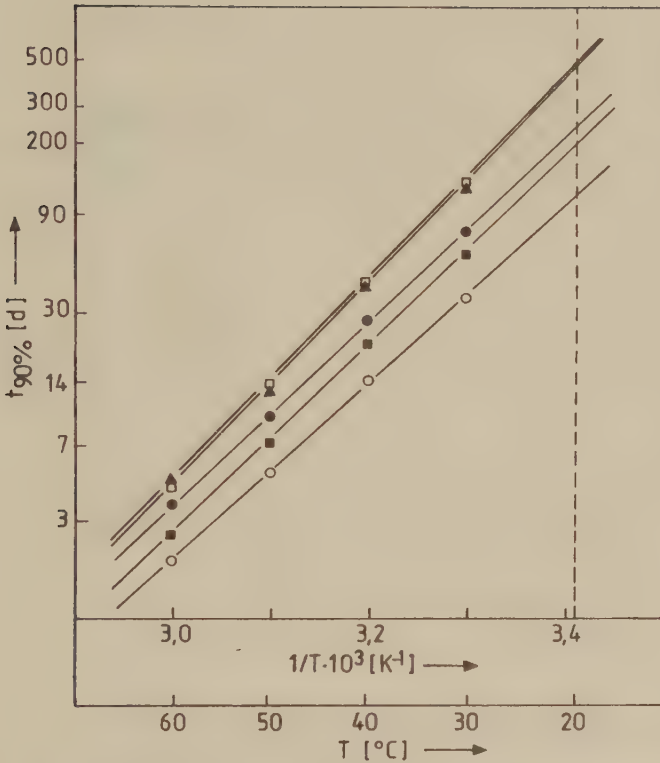


Abb. 21 Beziehung zwischen Temperatur und Haltbarkeitsdauer $t_{90\%}$ der Zersetzung von Phenobarbital in Abhängigkeit vom Zusatz von Lösungsmittelmischen (Glycin/NaOH-Puffer 9,0; $I = 0,10$)

- Wasser
- Ethanol 10%/Glycerin 30%
- Ethanol 10%/Propylenglykol 30%
- ▲- Ethanol 10%/Polyethylenglykol 300 30%
- Ethanol 10%

Lösungsmittel	Konzentration % (G/V)			
	0	10	30	50
	Relation Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten k_0/k			
Ethanol V/V	1	1,5	3,9	6,7
Propylenglykol	1	1,7	2,7	5,9
Glycerin	1	1,3	1,6	2,0

Tab.14 Beeinflussung der Relation der Geschwindigkeitskonstanten k_0/k von Phenobarbital durch Art und Konzentration der Lösungsmittel
(Glycin/NaOH-Puffer pH 9,0; I=0,10; T=20°C;
 $k=9,9 \cdot 10^{-4} d^{-1}$)

1.3 Einfluß von Lösungsmittelkombinationen

Wie in den vorangegangenen Untersuchungen nachgewiesen werden konnte, wird die Stabilität von Lösungen der Barbitursäurederivate durch hydrophile nichtwäßrige Lösungsmittel in verschiedenem Ausmaß verbessert. Es sollte deshalb überprüft werden, ob durch Kombination der Lösungsmittel die Haltbarkeit von 5,5-disubstituierten Barbitursäurederivaten weiter erhöht werden kann.

Wie aus Abb.22 hervorgeht, tritt bei Zugabe von mehrwertigen Alkoholen zu einer Zubereitung mit 10% Ethanol eine Erhöhung der Haltbarkeitsdauer von Phenobarbital ein. Dabei wird die Haltbarkeit einer Phenobarbital-Lösung mit 10% Ethanol ($t_{90\%}=185$ Tage) durch eine Kombination von 10% Ethanol und 30%

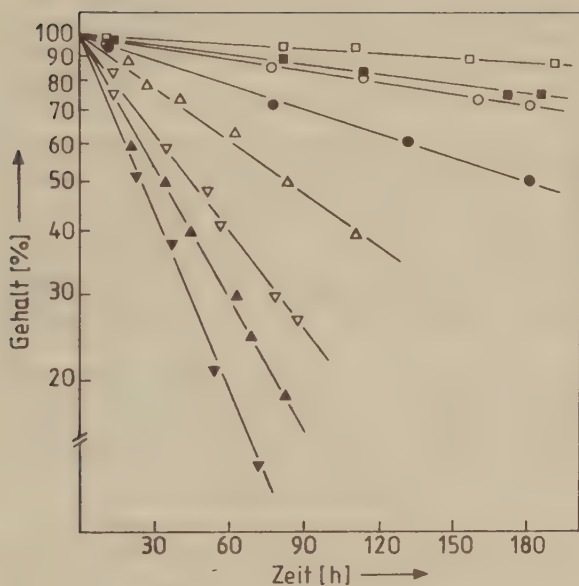


Abb. 22 Stabilisierung von Barbitursäurederivaten in wäBriger Lösung durch Zusatz eines Gemisches von Ethanol und Propylenglykol (10%/30%)
(Glycin/NaOH-Puffer pH 9,0; I = 0,10; T = 50°C)

rein
wäBrige
Lösung

mit
Ethanol 10%/
Propylenglykol 30%

-●-

-○-

Aprobarbital

-■-

-□-

Secbutabarbital

-▲-

-△-

Phenobarbital

-▼-

-▽-

Barbital

Propylenglykol um das 2,4-fache auf 440 Tage erhöht. Auch für ternäre Systeme (Wasser/Lösungsmittel₁/Lösungsmittel₂) kann nachgewiesen werden, daß bei logarithmischer Auftragung der Haltbarkeitsdauer auf der Ordinate und linearer Auftragung des reziproken Wertes der absoluten Temperatur auf der Abszisse eine lineare Beziehung besteht.

Zusatz von Propylenglykol hat annähernd die gleiche Auswirkung auf die Erhöhung der Haltbarkeitsdauer ($t_{90\%}$) wie Polyethylenglykol. Glycerin bewirkt im Vergleich zu den anderen Alkoholen keine wesentliche Verbesserung der Stabilität. In einer Konzentration von 30%(G/V) wird die $t_{90\%}$ nur um das 1,2-fache des Wertes einer 10%igen ethanolschen Lösung erhöht.

Wie aus Abb.23 hervorgeht, wird die Stabilität von Secbutabarbital, Aprobarbital, Phenobarbital und Barbital in Gegenwart von 10% Ethanol und 30% Propylenglykol wesentlich verbessert. Wie in den vorangegangenen Untersuchungen mit wäßrigen gepufferten Lösungen nachgewiesen werden konnte, ist auch im Falle eines Lösungsmittelgemisches die Stabilität von Barbital am geringsten. Die Instabilität nimmt in der Reihenfolge Secbutabarbital < Aprobarbital < Phenobarbital < Barbital zu. Die Abbaugeschwindigkeit einer hilfsstofffreien Lösung von Secbutabarbital ($t_{50\%}=468$ Tage, 50°C) unterscheidet sich nicht wesentlich von einer mit 10% Ethanol und 30% Propylenglykol stabilisierten Aprobarbital-Lösung ($t_{50\%}=453$ Tage, 50°C).

Untersuchungen des Einflusses eines Lösungsmittelgemisches Ethanol 10%/Propylenglykol 30%/Polyethylenglykol 300 10% auf die Haltbarkeit der 5,5-disubstituierten Barbiturate führten zu folgenden Ergebnissen (Abb.23):

Die Stabilität von Phenobarbital und Barbital wird durch eine Kombination von Ethanol/Propylenglykol/Polyethylenglykol 300 annähernd identisch verbessert wie durch eine Lösung mit Ethanol 10%/Propylenglykol 30%. Die Halbwertszeit von Phenobarbital wird um das 3,3-fache erhöht und beträgt 8,5 Jahre. Die

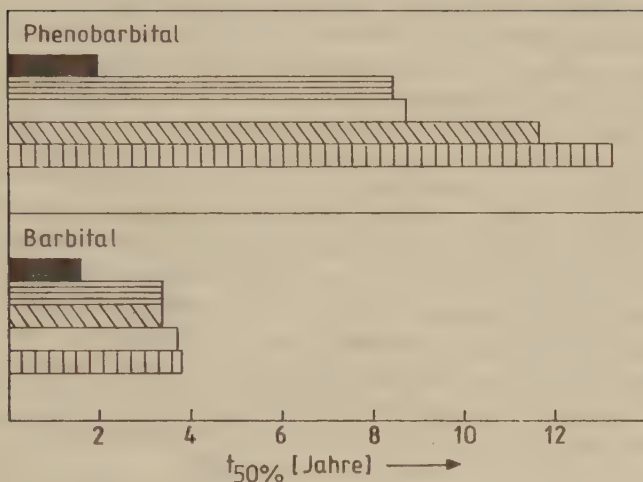


Abb. 23 Erhöhung der Halbwertszeit $t_{50\%}$ der Hydrolyse von Phenobarbital und Barbital durch Lösungsmittelzusätze
(Glycin/NaOH-Puffer pH 9,0; $I^- = 0,10$; $T = 20^{\circ}\text{C}$)

- rein wäßrige Lösung
- ▨ Ethanol 10%/Propylenglykol 30%
- ▧ Propylenglykol 50%
- Ethanol 10%/Propylenglykol 30%/Polyethylenglykol 10%
- ▩ Ethanol 50%

Halbwertszeit von Barbitol wird dagegen nur um das 1,1-fache auf 3,7 Jahre verbessert.

Die Größenordnung des stabilisierenden Effektes des Gemisches Ethanol/Propylenglykol/Polyethylenglykol liegt in einem Bereich, wie er auch für Ethanol 10%/Propylenglykol 30% ferner Ethanol 50%, Propylenglykol 50% und Polyethylenglykol 50% für die Hydrolyse von Barbitol gefunden wurde. Bei der Phenobarbitalzersetzung ist ein erheblicher Unterschied im stabilisierenden Effekt der Zusätze Ethanol 50% sowie Propylenglykol 50% verglichen mit Lösungsmittelgemischen zu beobachten. Bei Zusatz von 50% Ethanol beträgt die Halbwertszeit der Lösungen bei 20°C 13,2 Jahre, dagegen bei der Kombination von Ethanol 10%/Propylenglykol 30%/Polyethylenglykol 300 10% nur 8,7 Jahre. Wie aus Tab.15 zu ersehen ist, bewirken Lösungsmittelgemische verglichen mit Zusätzen von Glycerin 10%, 30%, 50% sowie Ethanol 10%, 30% und Propylenglykol 10%, 30% trotzdem eine bessere Stabilisierung der Phenobarbital-Lösungen.

1.4 Diskussion der Ergebnisse

Wie aus den Untersuchungen hervorgeht, bewirken nichtwäßrige hydrophile Lösungsmittel einheitlich eine Abnahme der Hydrolysegeschwindigkeit (Tab.15). Diese Befunde stimmen mit Untersuchungsergebnissen anderer Autoren überein, wonach ein stabilisierender Effekt durch Ethanol bei Lösungen der Barbitursäurederivate Amobarbital und Hexobarbital beobachtet werden konnte (39,40).

Unter den Alkoholen weist Ethanol den besten, Glycerin den geringsten Stabilisierungseffekt auf. Es konnte nachgewiesen werden, daß die Wirksamkeit der einzelnen Alkohole in der Reihenfolge Ethanol > Propylenglykol > Glycerin abnimmt.

In polaren Lösungsmitteln kommt es zu einer Reaktionsbeschleunigung der Hydrolyse, wenn Produkte entstehen, die polarer

Lösungsmittel	D	$k \times 10^4$ (d^{-1})	$t_{1/2}$ (Jahre)
Wasser	80,2	9,90	2,0
Ethanol 10%	75,8	6,48	2,9
Ethanol 30%	68,0	2,53	7,7
Ethanol 50%	59,2	1,48	13,2
Glycerin 10%	78,3	7,50	2,5
Glycerin 30%	74,1	6,03	3,2
Glycerin 50%	68,7	3,84	4,9
Propylenglykol 10%	77,6	5,63	3,5
Propylenglykol 30%	68,9	3,63	5,2
Propylenglykol 50%	59,8	1,68	11,6
Ethanol 10%/Glycerin 30%	72,3	4,71	4,0
Ethanol 10%/Propylen- glykol 30%	65,9	2,33	8,4
Ethanol 10%/Propylen- glykol 30%/Polyethylen- glykol 300 10%	60,7	2,25	8,7

Tab. 15 Verbesserung der Stabilität von wäßrigen Lösungen von Phenobarbital bei 20°C in Abhängigkeit von Art und Konzentration nichtwäßriger hydrophiler Lösungsmittel
(Glycin/NaOH-Puffer pH 9,0; I = 0,10)

sind als die Reaktanden. Sind andererseits die Reaktionsprodukte weniger polar als die Reaktanden, so wird ihre Entstehung in Lösungsmitteln niedriger Polarität beschleunigt, in Lösungsmitteln mit hoher Polarität jedoch verzögert (8).

Dieser Zusammenhang zwischen Polarität der Lösungsmittel und Stabilitätsverhalten konnte für alle untersuchten 5,5-disubstituierten Barbitursäurederivate und Thiobarbiturate nachgewiesen werden.

Im Falle der Phenobarbitalhydrolyse weist (Abb.13) das Zersetzungsprodukt Phenylethylmalonsäurediamid, welches das erste Spaltprodukt der 1,6-Spaltung des Barbituratringes darstellt, eine höhere Polarität auf als Phenobarbital. Im Falle einer 1,2-Spaltung ist ebenfalls mit einer höheren Polarität der Abbauprodukte zu rechnen. Da die verwendeten hydrophilen nichtwäßrigen Lösungsmittel eine geringere Polarität wie Wasser aufweisen, führt dies zu einer Verringerung der Zersetzungsgeschwindigkeitskonstante.

Die Stabilitätsverbesserung von Lösungen der 5,5-disubstituierten Barbitursäurederivate in Gegenwart von zunehmenden Lösungsmittelzusätzen, ist sicher ebenfalls auf deren Polarität zurückzuführen. Durch den Austausch von Wasser gegen Ethanol oder Polyalkohole wird mit ansteigendem Lösungsanteil die Polarität immer stärker verringert. Unabhängig von der Art des Lösungsmittels konnte dadurch eine Stabilisierung der untersuchten Barbiturate erreicht werden.

Bei Einsatz von Kombinationen verschiedener hydrophiler nichtwäßriger Lösungsmittel konnte keine synergistische Wirkung des stabilisierenden Effektes beobachtet werden. Werden 50% des Wasseranteils durch Ethanol oder Propylenglykol ersetzt, so bewirkt dies erheblich größere Senkungen der Hydrolysegeschwindigkeit als 50% Anteil einer Kombination Ethanol/Propylenglykol/ Polyethylenglykol.

Die stabilisierende Wirkung hydrophiler nichtwäßriger Lösungsmittel ist damit nicht nur eine Folge eines verringerten Anteils an Wasser sondern steht in unmittelbarem Zusammenhang mit der Polarität des Lösungsmittelsystems. Da die Kombination Ethanol/Propylenglykol/Polyethylenglykol einen DK-Wert von 60,7 besitzt, ist gegenüber 50% Ethanol (DK=59,8) bzw. 50% Propylenglykol (DK=59,2) eine Stabilisierungsminderung zu erwarten.

Die beste stabilisierende Wirkung der verwendeten hydrophilen nichtwäßrigen Lösungsmittel wird durch 50% Ethanol erzielt. Bei Phenobarbital-Lösungen konnte damit eine Haltbarkeitsdauer von 1,9 Jahren bei 20°C erreicht werden.

Infolge dieser temperaturabhängigen Hydrolysebeschleunigung der Barbitursäurederivate ist eine Schutzlagerung ihrer Lösungen bei Temperaturen nicht über 20°C angezeigt. Wie aus den vorliegenden Ergebnissen hervorgeht, bewirkt eine Lagerung der Lösungen bei Temperaturen unterhalb 20°C erhebliche Verlängerungen der Haltbarkeitsdauer. So kann bei einer Phenobarbital-Lösung mit 50% Ethanol eine 1,8-fache Verlängerung der Haltbarkeit auf $t_{90\%}=3,4$ Jahre erreicht werden, wenn die Zubereitungen bei 15°C statt bei 20°C gelagert werden.

2. Beziehung zwischen der Stabilität von Barbital und Phenobarbital und der Dielektrizitätskonstante der Lösungsmittel

Durch einen Wechsel der Lösungsmittel wird die Reaktionsgeschwindigkeit so beeinflußt, wie die Gleichgewichtslage zwischen Reaktionspartnern und Übergangszustand. Ist anzunehmen, daß eine Reaktion von apolaren Reaktionsprodukten über einen polaren Übergangszustand zu polaren Endprodukten führt, so wird die Reaktion durch polare Lösungsmittel beschleunigt, da die Gleichgewichtslage zugunsten des Übergangszustandes verschoben wird. Sind jedoch die Endprodukte weniger polar als

die Edukte, so verläuft in Lösungsmitteln geringerer Polarität die Reaktion rascher (37,87).

Für die Erstellung quantitativer Beziehungen zwischen Reaktionsgeschwindigkeit und Reaktionsmedium besitzt unter den physikalischen Daten der Lösungsmittel die Dielektrizitätskonstante besondere Bedeutung. Gleichungen, die den Einfluß der Dielektrizitätskonstante auf die Geschwindigkeit einer Reaktion zwischen Ionen, Ion-Dipol Molekülen und Dipol-Dipol Molekülen darlegen, gehen u.a. auf SCATCHARD, KIRKWOOD und AMIS zurück (87,88,89).

Für Reaktionen zwischen zwei Ionen gilt danach folgende Beziehung:

$$\ln k'_0 = \ln k'_{D=\infty} - \frac{z_A z_B e^2}{k T r} \cdot \frac{1}{D}$$

$k'_{D=\infty}$ = Geschwindigkeitskonstante in einem Medium mit unendlicher Dielektrizitätskonstante

z_A und z_B = Ladungen der beiden Ionen

e = Einheit der elektrischen Ladung

k = BOLTZMANN-Konstante

T = absolute Temperatur

r = Abstand zwischen den Ionen

D = Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittels

Entsprechend dieser Gleichung resultiert eine negative Steigung wenn bei Abbaureaktionen Ionen gleichen Ladungssinns beteiligt sind. Im Gegensatz dazu ist bei Reaktionen mit ungleichen Ladungsvorzeichen eine positive Steigung zu erwarten (88,90).

Für diese Untersuchungen wurden die Dielektrizitätskonstanten der verwendeten Lösungsmittel dekametratisch bestimmt. Die Untersuchung der Zersetzungskinetik der Lösungen der Barbitursäurederivate wurde mittels eines Kurzzeittests durchgeführt.

Wie aus Abb.24 hervorgeht, wird für Barbital eine negative Steigung erhalten. Ein annähernd linearer Zusammenhang besteht jedoch nur im Bereich von Dielektrizitätskonstanten des Lösungsmittelgemisches zwischen etwa 55,5-66,6. Starke Abweichungen der Linearität treten unterhalb 55 auf. Aus Abb.24 geht ferner hervor, daß die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante einer Barbital-Lösung in Gegenwart niedriger DK-Werte des Lösungsmittels deutlich abnimmt. Eine Senkung der Dielektrizitätskonstante von 66,6 auf 55,5 bewirkt bei Barbital bereits eine 1,8-fache Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeitskonstante. Bei DK-Werte < 55 ist eine Abflachung der Kurve zu beobachten, sodaß zu erwarten ist, daß weitere Senkungen der Dielektrizitätskonstanten unterhalb 55 keine entsprechende Verringerung der Reaktionsgeschwindigkeit erbringen.

Die stärkste Verminderung der DK-Werte wird durch Ethanol erzielt. Dieses entspricht auch der Dielektrizitätskonstante des reinen Lösungsmittels $DK_{\text{Ethanol}, 20^\circ\text{C}} = 25$; Glycerin liegt mit $DK_{\text{Glycerin}, 20^\circ\text{C}} = 41,14$ deutlich höher.

Wie aus Abb.25 hervorgeht, ist bei der Phenobarbital-Hydrolyse ebenfalls ein schnellerer Abbau bei höheren DK-Werten zu beobachten. Die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante bei 40°C beträgt bei einem DK-Wert von 75, $k = 7,1 \cdot 10^{-4} (\text{d}^{-1})$, dagegen bei 65 nur noch $k = 4,0 \cdot 10^{-4} (\text{d}^{-1})$.

Weiterhin ist aus Abb.25 ein linearer Zusammenhang zwischen $\log k$ und dem Reziprokwert der Dielektrizitätskonstante im Bereich von 55 bis 75 ersichtlich. Bei allen untersuchten Temperaturen waren Abweichungen der Linearität bei DK-Werten unterhalb 55 zu beobachten. In Übereinstimmung mit Ergebnissen der Barbital-Hydrolyse, ist auch bei Phenobarbital durch weitere Senkungen der Dielektrizitätskonstante unterhalb 55 nur noch mit geringfügiger Verzögerung der Hydrolysegeschwindigkeit zu rechnen.

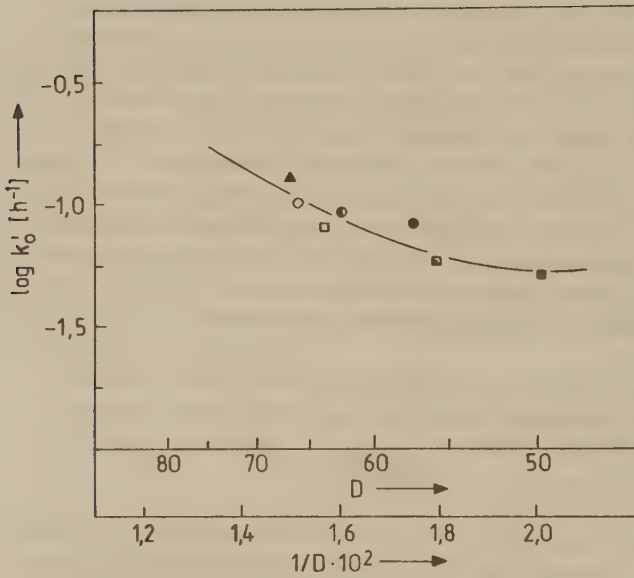


Abb. 24 Beziehung zwischen den Dielektrizitätskonstanten D von Lösungsmitteln und den Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten k der Zersetzung von Barbitol
(Glycin/NaOH-Puffer pH 9,0; $I = 0,10$; $T = 60^\circ\text{C}$)

- | | | | |
|-----|-------------|-----|--------------|
| -▲- | Wasser | -○- | Glycerin 10% |
| -□- | Ethanol 10% | -●- | Glycerin 30% |
| -■- | Ethanol 30% | -●- | Glycerin 50% |
| -■- | Ethanol 50% | | |

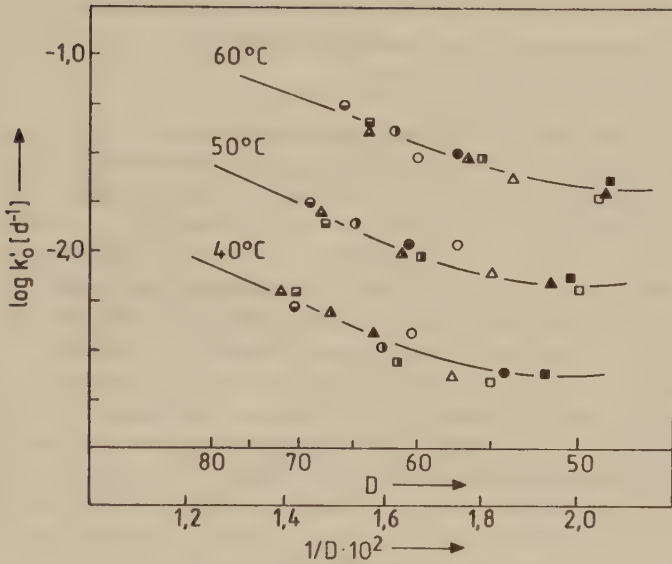


Abb. 25 Beziehung zwischen den Dielektrizitätskonstanten D von Lösungsmitteln und Lösungsmittelgemischen und den Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten k der Zersetzung von Phenobarbital (Glycin/NaOH-Puffer pH 9,0; $I = 0,10$)

Ethanol	-□-	10%	-■-	30%	-■-	50%
Propylenglykol	-▲-	10%	-▲-	30%	-▲-	50%
Glycerin	-○-	10%	-●-	30%	-●-	50%
	-○-	Ethanol 10%/Glycerin 30%				
	-△-	Ethanol 10%/Propylenglykol 30%				
	-□-	Ethanol 10%/Propylenglykol 30%/Polyethylenglykol 300 10%				

Diskussion der Ergebnisse

Als Kennzahl für die Polarität eines Lösungsmittels kann die Dielektrizitätskonstante einer Flüssigkeit oder einer flüssigen Mischung herangezogen werden (10).

Bedingt durch die Komplexität der zwischenmolekularen Wechselwirkungen, stellt jedoch die makroskopische Dielektrizitätskonstante kein Maß für die Wechselwirkungen im molekularen Bereich dar (91).

Im Falle der verwendeten 5,5-disubstituierten Barbitursäureverbindungen könnte eine Beziehung zwischen der Dielektrizitätskonstante des Gemisches und den Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten der hydrolytischen Zersetzung nachgewiesen werden. Dabei wurde eine lineare Abhängigkeit zwischen dem Logarithmus der Geschwindigkeitskonstanten und dem reziproken Wert der Dielektrizitätskonstante gefunden, deren Steigung einen negativen Wert aufweist.

Lineare Beziehungen zwischen dem Logarithmus der Reaktionsgeschwindigkeitskonstante und dem Reziprokwert der Dielektrizitätskonstante wurden auch bei hydrolytischen Abbaureaktionen von Amiden und Estern wie beispielsweise Ampicillin, Indometacin und Hexobarbital beschrieben (23,40,45).

Zur Erklärung des Einflusses der Dielektrizitätskonstante auf die Zersetzungsgeschwindigkeit kann die von AMIS entwickelte Gleichung herangezogen werden (90). Bei der Barbital- und Phenobarbital-Hydrolyse ist durch Auftragung der $\log k$ -Werte gegen die Reziprokwerte der Dielektrizitätskonstanten eine lineare Abhängigkeit mit negativer Steigung zu beobachten. Der AMIS-Gleichung ist zu entnehmen, daß es sich bei der Hydrolyse der untersuchten Barbiturate um eine Reaktion zwischen zwei Ionen gleicher Ladung handelt.

Die Abb.25 zeigt, daß durch Erhöhung der Temperatur die Ge-

schwindigkeitskonstanten der Phenobarbital-Hydrolyse höhere Werte annehmen, die Werte für die Dielektrizitätskonstanten jedoch zurückgehen. Der Unterschied der DK-Werte beträgt zwischen 40°C und 60°C etwa 4,3 Einheiten.

Diese Beziehung war im Falle der untersuchten Verbindungen bis zu DK-Werten von 55 feststellbar. Ähnliche, von der AMIS-Gleichung auftretende Abweichungen wurden u.a. bei der Zersetzung von Ergotalkaloiden festgestellt (48), wonach im Bereich der Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittelgemisches von 50-70 ein annähernd linearer Zusammenhang bestand. Auch bei der Zersetzung von Chlorothiazid wurde eine lineare Beziehung zwischen den $\log k$ -Werten und dem Reziprokwert der Dielektrizitätskonstante nachgewiesen (45).

Diese Abweichungen von der Linearität der AMIS-Gleichung, können mit einer unterschiedlichen Solvation infolge der größeren zwischenmolekularen Wechselwirkung zwischen dem Gelösten und der stärker polaren Komponente des Lösungsmittelgemisches erklärt werden (91). Bei einer Mischung von Wasser mit einem hydrophilen nichtwäßrigen Lösungsmittel, wie es bei den Untersuchungen der Fall war, werden sich bei dieser Annahme die Wassermoleküle um die gelösten Ionen orientieren, so daß stets in der Nähe der Ionen mit einer höheren Dielektrizitätskonstante zu rechnen ist. In der Umgebung eines gelösten Moleküls entsteht dann ein Gemisch mit einer Dielektrizitätskonstante, die von der ermittelten makroskopischen Dielektrizitätskonstante abweicht. Solche Einflüsse sind bei geringem Zusatz hydrophiler nichtwäßriger Lösungsmittel nicht zu bemerken, sondern erst bei niedrigen DK-Werten, bei denen der Anteil hydrophiler nichtwäßriger Lösungsmittel in den Gemischen erheblich größer ist.

Im Gegensatz zu Befunden bei Ergotalkaloiden, in denen eine Einflußnahme der Dielektrizitätskonstante auf die Aktivierungsenergie und den Frequenzfaktor beobachtet wurde (48), konnte bei Phenobarbital eine solche Beziehung nicht festgestellt werden (Tab.16).

Dielektrizitätskonstante D (50°C)	Aktivierungsenergie E (kJ/mol)	Frequenzfaktor A (sec ⁻¹)
55,4	93,38	$9,9 \cdot 10^{12}$
60,8	89,57	$3,4 \cdot 10^{12}$
62,2	84,13	$4,4 \cdot 10^{11}$
67,6	85,63	$1,1 \cdot 10^{12}$
69,2	86,18	$1,7 \cdot 10^{12}$

Tab.16 Abhängigkeit der Aktivierungsenergie E und dem Frequenzfaktor A der Phenobarbitalzersetzung von der Dielektrizitätskonstante D

3. Vergleichende Untersuchungen zur Stabilität von Lösungen des Phenobarbitals im beschleunigten Haltbarkeitstest und in der Langzeit-Haltbarkeitsprüfung

Die Durchführung von beschleunigten Haltbarkeitsuntersuchungen homogener Systeme wird hauptsächlich mit Hilfe des isothermen Kurzzeittests durchgeführt, in dem Arzneimittel bei verschiedenen, um mindestens 10°C differierenden Temperaturen gelagert werden. Durch Anwendung der Arrhenius-Gleichung werden reaktionskinetische Parameter wie Reaktionsgeschwindigkeitskonstante und Aktivierungsenergie erhalten und für eine Vorhersage bei den beabsichtigten Lagertemperaturen ausgewertet.

Diese Kurzzeitprüfungen der Arzneimittelstabilität müssen durch Langzeitversuche überprüft werden, um die Sicherheit ihrer Aussagen zu gewährleisten.

Die Ergebnisse solcher Streßversuche können bei Haltbarkeitsvorhersagen herangezogen werden, wenn

- der Reaktionsmechanismus bei allen Untersuchungstemperaturen unverändert ist

- eine stabilitätsspezifische Analysenmethode vorliegt
- Arzneistofflösungen vorliegen
- keine physikalischen Veränderungen der Zubereitungen auftreten
- eine ausreichende Zersetzung des Wirkstoffes eintritt (92).

Ausgehend von Untersuchungsergebnissen der Streßversuche der Lösungen des Phenobarbitals wurde überprüft, wieweit diese mit den reaktionskinetischen Resultaten der Langzeitversuche übereinstimmen.

Um eine ausreichende Sicherheit der Haltbarkeitsvoraussage zu gewährleisten, wurde der beschleunigte Haltbarkeitstest bei 4 Temperaturen (30,40,50 und 60°C) durchgeführt. Im Untersuchungszeitraum war bei 30°C eine Zersetzung von über 10% feststellbar.

Für die Überprüfung der Zulässigkeit einer Extrapolations-zulässigkeit der Geschwindigkeitskonstanten bei niedrigeren Temperaturen wurde ein von STRICKER vorgeschlagenes rechnerisches Verfahren angewendet (93).

Die Langzeitprüfung der Stabilität von Phenobarbital-Lösungen in Gegenwart von hydrophilen nichtwäßrigen Lösungsmitteln wurde bei 20°C durchgeführt. Die Versuchsdauer betrug 3 Jahre, wobei erstmals nach der Herstellung der Lösungen sowie nach 3, 6, 12, 18, 24 und 36 Monaten untersucht wurde.

Wie die Untersuchungen zeigen, besteht zwischen den Ergebnissen der beschleunigten Haltbarkeitstests und denen der Langzeituntersuchung bei 20°C eine brauchbare Übereinstimmung. Der Vergleich der in Tab.17 zusammengestellten Werte zeigt, daß die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten, berechnet aus dem isothermen Kurzzeittest und dem Langzeittest, um weniger als $1,44 \cdot 10^{-4} (\text{d}^{-1})$ differieren.

Die aus den Ergebnissen des beschleunigten Haltbarkeitstests berechneten $t_{90\%}$ -Werte sind im Vergleich zu den Daten des Langzeittests in allen Fällen niedriger. In Gegenwart von 50% Ethanol wurden beispielsweise $t_{90\%}$ -Werte von 712 Tagen (1,9 Jahren) vorausberechnet, während im Langzeitversuch eine Verwendbarkeitsfrist von 861 Tagen (2,4 Jahren) ermittelt wurde. Die Werte von Stabilitätsvorhersage und Langzeittest differieren im Durchschnittswert aller Ergebnisse um etwa 13%.

Eine Haltbarkeitsvoraussage aus den Ergebnissen der Kurzzeittests war bei 11% der untersuchten Phenobarbital-Lösungen nicht durchführbar, da die Werte außerhalb der von STRICKER aufgeführten Toleranzgrenzen lagen (93).

Lösungsmittel	Isothermer Kurzzeittest		Langzeittest	
	$k \cdot 10^4 \text{ (d}^{-1}\text{)}$ (20°C)	$t_{90\%} \text{ (d)}$	$k \cdot 10^4 \text{ (d}^{-1}\text{)}$ (20°C)	$t_{90\%} \text{ (d)}$
Ethanol 10%	6,48	162	5,36	196
Ethanol 30%	2,53	414	2,40	438
Ethanol 50%	1,48	712	1,22	861
Propylenglykol 10%	5,63	187	4,43	237
Propylenglykol 30%	3,63	289	3,28	320
Propylenglykol 50%	1,68	626	1,51	695

Tab.17 Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten k und $t_{90\%}$ -Werte für den hydrolytischen Abbau von Phenobarbital, nach verschiedenen Methoden ermittelt

Die im Langzeittest untersuchten Phenobarbital-Lösungen zeigen, daß die Haltbarkeitswerte der bei Raumtemperatur aufbewahrten Lösungen größer sind als diejenigen, welche mittels beschleunigter Haltbarkeitsteste vorausgesagt wurden. Ein ähnliches Verhalten konnte auch bei Stabilitätsuntersuchungen von Furosemid in Injektionslösungen festgestellt werden (94).

Die Befunde stehen in Einklang mit Ergebnissen welche bei 10%igen Phenobarbital-Injectabilia mit 60% Propylenglykolan-
teil erhalten wurden (95).

III. Untersuchung der Stabilität handelsüblicher Barbiturat-Lösungen

Barbitursäurederivate sind in wäßrigen Zubereitungen im allgemeinen wenig stabil. In einer 1968 vom Deutschen Arzneiprüfungsinstitut durchgeführten Reihenuntersuchung wiesen etwa 67% der einbezogenen Präparate einen Mindergehalt von mehr als 20% auf (125). Eine Verbesserung der Stabilität wäßriger Barbituratzubereitungen konnte bei einer 1975 durchgeführten zweiten Untersuchung insofern beobachtet werden, als nur noch bei etwa 33% der untersuchten Zubereitungen ein Mindergehalt von mehr als 10% vorgefunden wurde (126).

Ausgehend von diesen Befunden erschien es wünschenswert, 1984 an flüssigen Zubereitungen den gegenwärtigen Stand der Stabilität von Barbituraten zu ermitteln.

Barbitursäureverbindungen wie Aprobarbital, Barbital, Phenobarbital, Secbutabarbital sowie deren Natriumsalze werden in der Regel in flüssigen Zubereitungen im Indikationsbereich der Hypnotika, Sedativa, Antiepileptika, Neuraltherapeutika sowie Spasmolytika in Konzentrationen von etwa 0,5-10% verarbeitet. Phenobarbital ist auch in Injektionslösungen in Konzentrationen von 0,085% und 20% im Handel. Am häufigsten unter den Fertigarzneimittel-Lösungen sind immer noch Barbital und Phenobarbital vertreten (Tab.18 und 19).

Von den untersuchten handelsüblichen Lösungen lag nur ein Präparat als Monozubereitung vor, während es sich bei den übrigen um Kombinationspräparate mit weiteren Barbitursäurederivaten, ferner mit Papaverin, Drogenauszügen sowie anderen Wirkstoffen handelte. Unter den Präparaten, welche zwei Barbitursäurederivate enthalten, sind Kombinationen von Phenobarbital mit Barbital, Aprobarbital mit Barbital und Aprobarbital mit Secbutabarbital anzutreffen (Tab.19).

Um längere Vorlagerungszeiten zu vermeiden, wurden die Präparate direkt von den pharmazeutischen Herstellersfirmen bezogen. Aufgrund der Chargen-Nummern ließ sich anhand von Char-

Prä- parat	Arzneiform	Wirkstoff	pH-Wert	Lagerzeit (Jahre)	deklarierter Gehalt % G/V	gefunden Gehalt % des dekla- rierten
A	Soft	Barbital- Natrium	5,11	3	1,63	99,7
B	Tropfen	Barbital- Natrium	4,78	1	2,00 G/G	98,3
C	Soft	Barbital	7,36	1	1,80	98,3
D	Liquidum	Barbital- Natrium	8,11	1	1,40	96,2
E	Tropfen	Phenobarbital	5,60	1	6,00	95,6
F	Liquidum	Barbital- Natrium	7,84	1	0,95	95,0
G	Liquidum	Phenobarbital- Natrium	7,39	3	0,066	92,4
H	Tropfen	Barbital- Natrium	4,77	1	2,00 G/G	100,5
I	Ampullen	Phenobarbital	3,86	2	0,085	101,2
K	Ampullen	Phenobarbital	3,45	3	0,085	105,9
L	Tropfen	Phenobarbital	5,71	1	1,86	107,5
M	Tropfen	Phenobarbital	4,59	1	0,60	109,9
N	Ampullen	Phenobarbital	10,14	2	20,00	110,0
O	Ampullen	Phenobarbital- Natrium	6,37	1	0,20	110,0
P	Tropfen	Phenobarbital	4,89	1	1,86	112,9
Q	Liquidum	Phenobarbital	4,32	3	1,67 G/G	113,6
R	Tropfen	Phenobarbital	4,87	2	1,20	113,9

Tab.18 Übersicht über die Ergebnisse der Untersuchung handelsüblicher Barbiturat-Lösungen

Prä- parat	Arzneiform	Wirkstoff	pH-Wert	Lagerzeit (Jahre)	deklariierter Gehalt % G/V	gefundener Gehalt % des dekla- rierten
1	Saft	Phenobarbital Barbital	4,58	2	0,596 0,876	111,2 86,6
2	Saft	Phenobarbital Barbital	4,98	1	0,400 0,750	97,5 93,3
3	Tropfen	Aprobarbital Barbital	9,14	1	10,00 10,00	112,9 100,7
4	Saft	Aprobarbital- Natrium Secbutabarbi- tal-Natrium	9,05	2	0,67 0,55	97,5 100,0

Tab.19 Übersicht über die Ergebnisse der Untersuchung handelsüblicher Barbiturat-Lösungen

genschlüsseln (127) das Alter der Präparate feststellen. Von den untersuchten Barbituratlösungen trugen 4 Präparate ein Verfalldatum. Schutzlagerung "Nicht über 20°C" waren für 2 Präparate gefordert. Den Hinweis "Nicht über 25°C" lagern trug eines der Präparate. Mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie wurde der Gehalt bei Präparaten mit einer sowie zwei Barbituratverbindungen stabilitätsspezifisch überprüft.

Die Ergebnisse der Gehaltsbestimmung gehen aus Tab.18 und 19 hervor. Legt man zur Beurteilung der gefundenen Durchschnittsgehalte die international übliche Anforderung zugrunde, wonach der Wirkstoffgehalt eines Arzneimittels 90% des deklarierten Wertes nicht unterschreiten soll, so ergibt sich folgendes Resultat :

Mehr als die Hälfte (14 von 21) der untersuchten Präparate besaßen sehr gute bis zufriedenstellende Gehalte, welche nicht mehr als 10% vom deklarierten Sollwert abweichen. Davon weisen 7 Präparate Wirkstoffgehalte auf, welche nicht mehr als 3,5% vom deklarierten Gehalt abweichen und sich nicht signifikant vom Sollwert unterscheiden.

Bei einem Präparat wird die Stabilitätsanforderung nicht erfüllt. Die Präparate P,Q,R,1 und 3 weichen in Form einer Überdosierung um mehr als 10% des deklarierten Gehaltes ab. Ein Präparat war als nicht ausreichend stabil einzustufen, da die Lösung Veränderungen zeigte, welche auf eine mikrobielle Zersetzung hinweisen.

Diskussion der Ergebnisse

Legt man zur Beurteilung der Untersuchungsergebnisse die Gehaltsgrenze für "Phenobarbitone Elixir" der B.P.1980 zugrunde, so sind Abweichungen von 90% bis 110% zulässig. Von den untersuchten Barbitursäure-Lösungen wird die Stabilitätsanforderung, wonach 90% des deklarierten Wertes nicht unterschritten werden dürfen, zum Zeitpunkt der Untersuchung durch 20 von 21 Zubereitungen erfüllt. Dies zeigt, daß die pharmazeutische Qualität der barbiturathaltigen Fertigarzneimittel-Lösungen in den letzten Jahren deutlich verbessert wurde.

Von den untersuchten Lösungen weisen lediglich 2 Präparate einen Wirkstoffgehalt < 95% auf, dagegen wurde bei 7 Zubereitungen ein Gehalt von 95%-100% gefunden. Unter der Voraussetzung der B.P.1980 sind 7 von 21 Präparaten mit einem Gehalt von 100%-110% zwar deutlich überdosiert, jedoch noch deren Toleranzgrenzen entsprechend. Bei weiteren 5 von 21 Zubereitungen wurde die obere Toleranzgrenze von 110% bis zu 3,9% überschritten.

Daraus geht hervor, daß bei Barbiturat-Lösungen in Fertigarzneimitteln Stabilitätzuschläge vorgenommen werden, um den deklarierten Gehalt des Arzneimittels über einen längeren Verwendungszeitraum zu gewährleisten.

Wie aus dem Alter der Lösungen zum Zeitpunkt der Untersuchungen zu entnehmen ist, weisen 4 Präparate nach 3 Jahren Lagerzeit noch einen Gehalt von über 90% auf. Bei 1 von 5 Präparaten, die 2 Jahre alt waren, ist ein Gehalt von weniger als 90% vorgefunden worden. Bei mehr als der Hälfte der Zubereitungen betrug die Lagerzeit zum Zeitpunkt der Untersuchungen 1 Jahr, wobei von diesen Präparaten der Wirkstoffgehalt überwiegend in den Toleranzgrenzen der B.P.1980 lag und bei 2 Präparaten die obere Grenze überschritten wurde. Bei den barbiturathaltigen Fertigarzneimittel-Lösungen, die nach einem Jahr schon eine Gehaltsabnahme von etwa 5%-7% aufweisen, wäre zu überprüfen, ob sich in einem Zeitraum von 3 Jahren nicht mehr als 10% zersetzt haben.

Wie aus den pH-Werten der untersuchten Zubereitungen zu entnehmen ist, weisen 14 von 21 Präparate einen pH-Wert unterhalb von 7, überwiegend einen pH-Wert von etwa 5 auf. Ein im alkalischen Bereich liegender pH-Wert ist bei 4 Zubereitungen zu beobachten, bei weiteren 3 Präparaten liegt ein pH-Wert von etwa 7 vor.

IV. Untersuchungen zur Stabilität von Adrenalin in wäßrigen Lösungen

Bei der Herstellung von Arzneimitteln, welche Adrenalin enthalten, können Stabilitätsprobleme auftreten. Bei wäßrigen Lösungen, insbesondere Injektabilia und Augentropfen treten infolge Oxidation oder Racemisierung häufig Wirkungsverluste auf.

Die Racemisierung der verwendeten l-Form des Adrenalins ist in stark sauren Lösungen spezifisch wasserstoffionenkatalysiert. Bis zu einem pH-Wert von 2,5 ist eine schnelle Umlagerung unter Bildung von optisch inaktivem d-Adrenalin zu beobachten. Diese kann jedoch bei höheren pH-Werten bis pH 6 praktisch vernachlässigt werden. So ist im gesamten, hauptsächlich für ophthalmische Adrenalin-Lösungen in Frage kommenden pH-Bereich (von 3,0 bis 6,0) kein signifikanter Wirkungsverlust durch Racemisierung zu erwarten (96,97).

Oxidative Zersetzungen werden durch Einflußfaktoren wie Sauerstoff, Temperatur, pH, Licht, oxidierend wirkende Bestandteile oder Verunreinigungen beschleunigt.

Der Zersetzungsmechanismus des Adrenalins ist häufig untersucht worden, wobei verschiedene Schritte nur hypothetisch angenommen wurden (98,99,100).

Unter dem Einfluß von Luftsauerstoff und Licht wird Adrenalin über das Adrenalin-o-chinon zum rotgefärbten Adrenochrom oxidiert, welches über Umlagerung zu leuko-oxo-Adrenochrom umgesetzt wird. Die nachfolgende Bildung weiterer Zersetzungsprodukte führt unter Autopolymerisation bis zu braun-schwarz gefärbten melaninartigen Stoffen (Abb.26).

Da die pharmakologische Wirksamkeit des Adrenalins den Erhalt der phenolischen Hydroxylgruppen voraussetzt, wird durch Oxidation die Wirkung weitgehend aufgehoben (98).

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es, mittels eines hochdruckflüssigkeitschromatographischen Verfahrens die Ther-

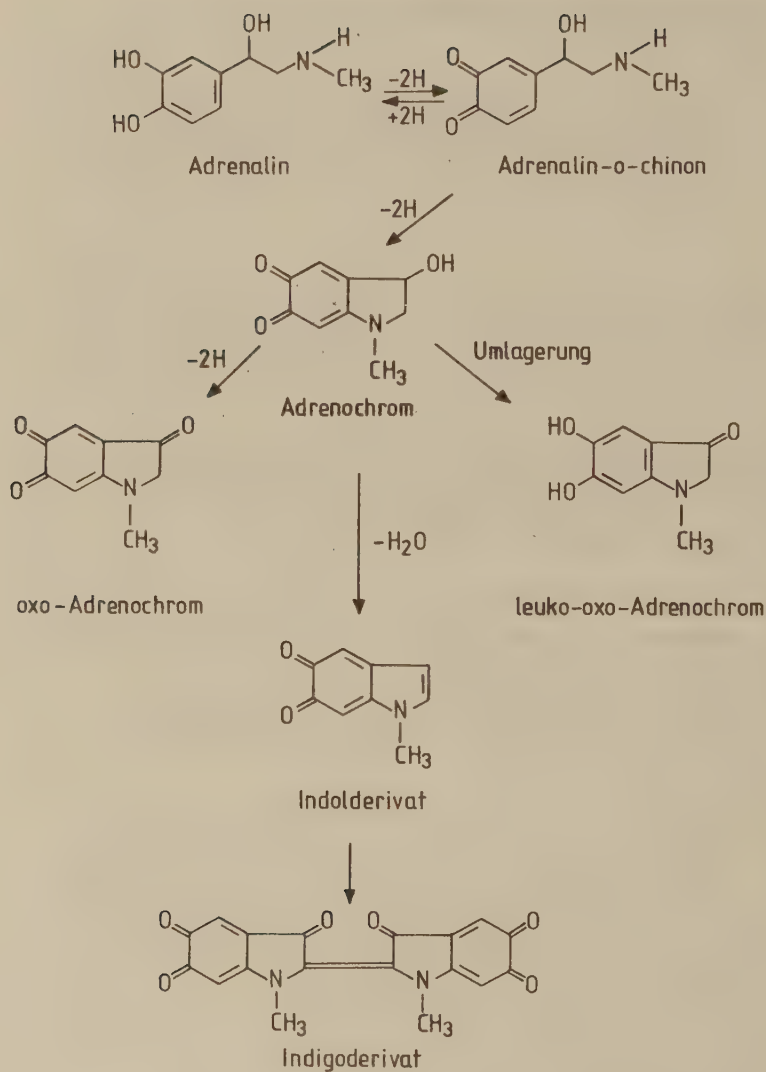


Abb. 26 Zersetzungsprodukte des oxidativen Abbaus von Adrenalin

mo- und Photostabilität von wäßrigen Adrenalin-Lösungen zu überprüfen.

1. Untersuchung der Thermostabilität

Der Temperatureinfluß von 30, 40, 50 und 60°C wurde bei Adrenalinatartrat in wäßrigen, auf pH 3,5 gepufferten und unbegasteten Lösungen geprüft.

Wie Abb.27 zeigt, führen steigende Temperaturen zu einer Erhöhung der Zersetzungsgeschwindigkeit. Bei begrenztem Sauerstoffangebot, wie es bei den untersuchten Lösungen in zugeschmolzenen 5 ml-Ampullen der Fall war, übt die Temperatur im Anfangsstadium der Zersetzung stärkeren Einfluß aus. Die bei 40°C gelagerten Lösungen weisen nach 61 Tagen einen Restgehalt von 85,5% auf. Bei 60°C gelagerten Lösungen ist die gleiche Abnahme schon nach 6 Tagen zu beobachten.

Oxidative Zersetzungen verlaufen meistens in mehreren Reaktionsschritten ab, sodaß es häufig nicht möglich ist, einfache reaktionskinetische Gesetze anzuwenden (9).

Durch graphische sowie rechnerische Ermittlung der Reaktionsordnung der Adrenalin-Oxidation war, im Gegensatz zu Befunden von HENEGOUWEN und Mitarbeitern (101), keine Reaktion erster Ordnung festzustellen. Selbst wenn die Daten aus dem anfänglichen Zersetzungsverlauf herangezogen wurden, stimmten sie mit einer Zersetzung erster Ordnung nicht überein.

Wie aus den Befunden hervorgeht, verursachen insbesondere Temperaturen von 50 und 60°C innerhalb von 30 Tagen einen schnellen Abbau des Adrenalins. Ein Zerfall von etwa 30% ist bei 50°C gelagerten Lösungen zu beobachten. Eine Lagerung über diesen Zeitraum hinaus bewirkt dagegen keine weitere Zersetzung. Bei 50°C wird zwischen 30 bis 81 Tagen Lagerung nur noch 10% des Adrenalins abgebaut.

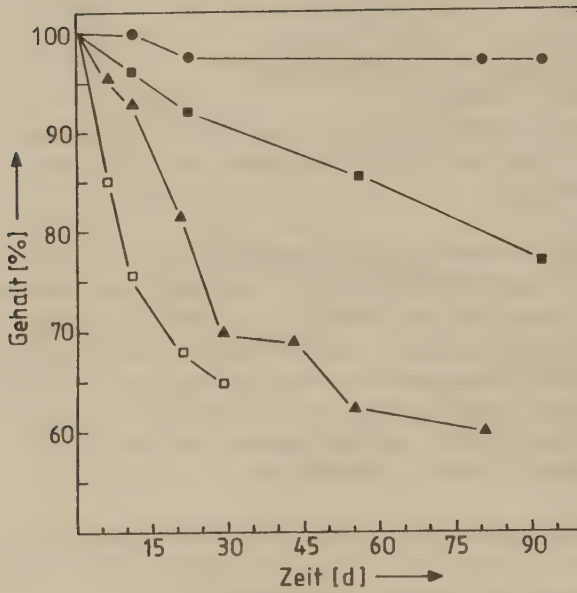


Abb. 27 Instabilität von Adrenalin-Lösungen
0,1% G/V in Abhängigkeit von der Tempe-
ratur
(Natriumcitrat/HCl-Puffer pH 3,5; I = 0,14;
unbegast)

● 30°C

▲ 50°C

■ 40°C

□ 60°C

1.1 Abhängigkeit der Stabilität von der Ionenstärke

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen wurde die Ionenstärke der auf pH 3,5 gepufferten Adrenalin-Lösungen durch Zusätze von NaCl auf Werte von 0,14; 0,2 und 0,3 eingestellt.

Wie aus Abb.28 hervorgeht, führen steigende Ionenstärken zu keiner signifikanten Beeinflussung des Adrenalinabbaus. Dies gilt auch für stickstoffbegaste Lösungen (Abb.28).

1.2 Einfluß des pH-Wertes auf die Stabilität

Über das Normalredoxpotential der Substanzen besteht eine pH-Abhängigkeit der Stabilität von oxidationsempfindlichen Arzneistoffen, da die Erhöhung der pH-Werte zu kleineren Redoxpotentialen führt. Je niedriger aber das Normalredoxpotential ist, umso leichter verschiebt sich das Gleichgewicht von der reduzierten zur oxidierten Form einer Substanz. Nach der Nernst'schen Gleichung sind Redoxpotentiale direkt proportional zur Wasserstoffionenkonzentration (10).

Der Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Stabilität von Adrenalin wurde bei pH 2,5, 3,0, 3,5, 4,0 und 4,5 in Citratpuffer untersucht. Die Pufferlösungen wurden mit Natriumchlorid auf eine einheitliche Ionenstärke eingestellt (102).

Wie aus Abb.29 hervorgeht, nimmt die Stabilität mit zunehmender Wasserstoffionenkonzentration ab. Unterschiede von pH 2,5 bis 3,5 sind nicht signifikant, dagegen weisen Lösungen mit pH-Werten von 4,0 und 4,5 einen deutlich schnelleren Zersetzungsverlauf auf.

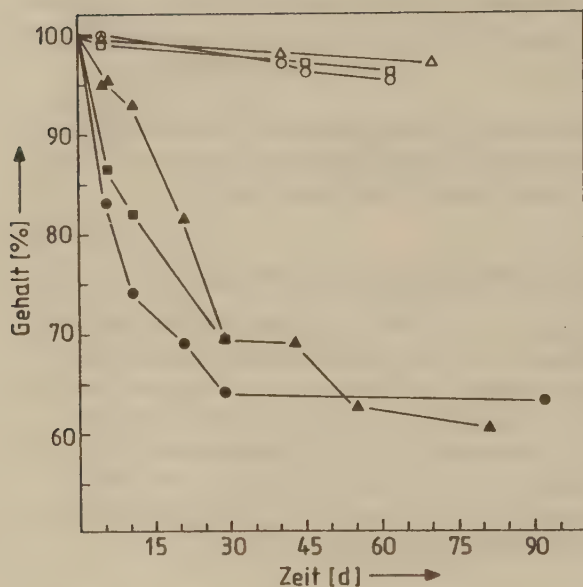


Abb. 28 Instabilität von Adrenalin-Lösungen
0,1% G/V bei 50°C in Abhängigkeit von
der Ionenstärke
(Natriumcitrat/HCl-Puffer pH 3,5)

unbegast

-▲- I = 0,14

-●- I = 0,20

-■- I = 0,30

stickstoffbegast

-△-

-○-

-□-

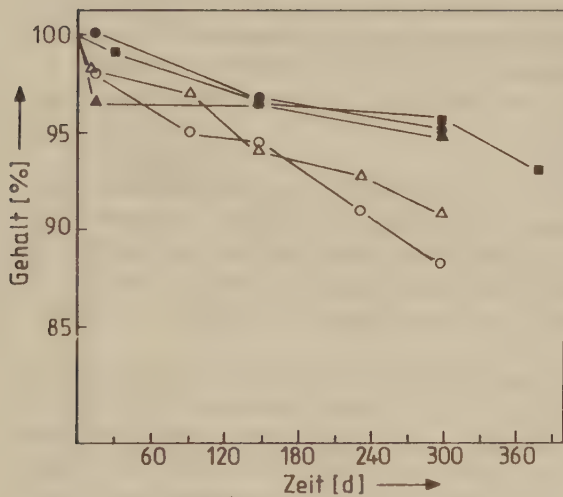


Abb. 29 Instabilität von Adrenalin-Lösungen
0,1% G/V bei 30°C in Abhängigkeit vom
pH-Wert

(I = 0,14; unbegast)

● pH 2,5

△ pH 4,0

■ pH 3,0

○ pH 4,5

▲ pH 3,5

1.3 Einfluß von Sauerstoff

Durch Sauerstoffausschluß kann in der Regel die Haltbarkeit oxidationsgefährdeter Arzneistoffe verbessert werden. Durch sorgfältige Begasung wäßriger Lösungen mit Stickstoff oder Kohlendioxid kann dabei Sauerstoff praktisch fast vollständig verdrängt werden. So sind in destilliertem Wasser, welches mit Kohlendioxid gesättigt wurde, nur etwa 0,5 ml O_2 /l enthalten (96).

Zur Untersuchung des Einflusses von Stickstoffbegasungen wurden Untersuchungen mit 0,1% Adrenalin-Lösungen, gelagert in 5 ml-Ampullen mit und ohne Stickstoffbegasung, durchgeführt. Das Volumen der Lösungen in den Ampullen wurde mit jeweils 5 ml konstant gehalten. Das überstehende Gasvolumen betrug jeweils 2 ml.

Wie aus Abb.30 hervorgeht, läßt sich eine erhebliche Stabilitätsverbessernde Wirkung der Stickstoffbegasung auf die Stabilität der Adrenalinlösung nachweisen. Stickstoffbegaste Lösungen weisen innerhalb von 194 Tagen, bei 50°C, noch über 90% an unzersetztem Adrenalin auf. Dagegen ist bei unbegasten Lösungen nach 80 Tagen Lagerzeit nur noch ein Gehalt von 60% nachweisbar.

1.4 Diskussion der Ergebnisse

Wie die Untersuchungen ergaben, ist der Einfluß der Temperatur auf den oxidativen Abbau von Adrenalin im Anfangsstadium sehr ausgeprägt.

Derartige Einflußnahmen werden auch für Stoffe wie Isoprenalin, Etilefrin und Dopamin beschrieben (103).

Stabilitätsvoraussagen aufgrund von beschleunigten Tests sind bei Adrenalin-Lösungen nicht einsetzbar, da die Arrhenius-Beziehung wegen der Übergänge der Reaktionsordnungen der Zersetzung über einen größeren Temperaturbereich keine Gültigkeit besitzt. Von WOLLMANN und RAETHER wurde für Stabilitätsuntersuchungen der Adrenalin-Lösungen eine Lagertemperatur bis 40°C vorgeschlagen (104).

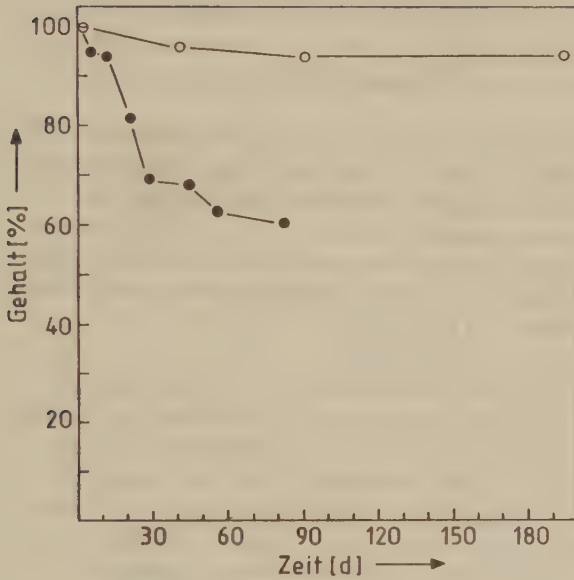


Abb. 30 Instabilität von Adrenalin-Lösungen
0,1% G/V bei 50°C in Abhängigkeit vom
Sauerstoffanteil
(Natriumcitrat/HCl-Puffer pH 3,5; I = 0,14)
-○- stickstoffbegast
-●- unbegast

Die oxidative Zersetzung des Adrenalin unterliegt nach den vorliegenden Befunden nur einem schwachen Elektrolyteinfluß. Sie unterscheidet sich damit von der anderer oxidationsempfindlicher Arzneistoffe. Die Stabilität wäßriger Lösungen der Ascorbinsäure wird mit steigendem NaCl-Gehalt verbessert. Dieses Verhalten wird durch die bei höherem Elektrolytgehalt geringeren Mengen an gelöstem Sauerstoff erklärt (105,106).

Zur Erklärung der nicht auftretenden Ioneneffekte auf die Stabilität von Adrenalin muß von dem möglichen Effekt steigender Elektrolytzusätze auf die Redoxpotentiale wäßriger Arzneistofflösungen ausgegangen werden. Im Falle der Catecholamine kommt es nur zu geringen Änderungen der Potentiale, so daß auch kaum Änderungen der Stabilität durch unterschiedliche Ionenstärken zu erwarten sind (103).

Das nachgewiesene Verhalten von Adrenalin bei unterschiedlicher Wasserstoffionenkonzentration entspricht dem für oxidationsempfindliche Arzneistoffe zu erwartenden Verlauf, der einer erhöhten Oxidationsgeschwindigkeit bei steigenden pH-Werten entspricht. Für Adrenalin werden Erhöhungen des Redoxpotentials von 60 mV pro pH-Einheit angegeben. Bei 20°C und einem pH-Wert von 3,5 beträgt demnach das Redoxpotential für Adrenalin 605 mV, dagegen bei pH 4,5 nur noch 547 mV (96, 103).

Bei Adrenalin besteht nicht nur Instabilität infolge Oxidierbarkeit, sondern auch durch eine Racemisierungsreaktion. Ein für die Stabilität optimaler pH-Wert der Lösungen muß deshalb beide Abbaumöglichkeiten berücksichtigen. Dabei hat nach den vorliegenden Untersuchungen ein pH-Bereich von 2,5 bis 3,5 den besten Einfluß auf die Haltbarkeit. Ein für Adrenalin-Lösungen in der Literatur beschriebenes Stabilitätsoptimum bei pH 3-4 sollte deshalb im oberen Bereich jeweils kritisch überprüft werden.

Der Einfluß des Sauerstoffs auf die Stabilität ist bei Adrenalin entsprechend stark ausgeprägt. Durch eine Verdrängung des

Luftsauerstoffs mit Hilfe von Stickstoff kann die Haltbarkeit der Lösungen erheblich verbessert werden.

Diese Ergebnisse stimmen mit Untersuchungen überein, die über vergleichbare Auswirkungen von Kohlensäure berichten (107).

2. Untersuchung der Photostabilität

Photolytische Zersetzungen sind häufig mit Oxidationsreaktionen verbunden, da die Lichtenergie Oxidation durch molekularen Sauerstoff auslösen oder beschleunigen kann(9).

Die Arzneibücher tragen dieser Instabilität von Adrenalin-Lösungen durch entsprechende Anforderungen an die Aufbewahrung Rechnung : Im DAB 8 wird für eine 0,1%-ige Adrenalin-Lösung die Aufbewahrung "vor Licht geschützt" vorgeschrieben. Die B.P.80 fordert ebenfalls eine vor Licht geschützte Aufbewahrung der Lösungen des Adrenalins. Die USP XX schreibt zusätzlich für Adrenalin-Lösungen eine Aufbewahrung in kleinen, völlig gefüllten, verschlossenen und vor Licht geschützten Behältnissen vor. Eine Lagerung in dicht verschlossenen, vor Licht geschützten Behältnissen wird auch bei "neutrale Adrenalin-Augentropfen" des DAC 79 vorgeschrieben. In der Ph.Helv.VI wird für Adrenalin-Tropfflüssigkeit ferner eine Aufbewahrung in hermetisch verschlossenen Behältern und unter Lichtschutz sowie die Aufbewahrungsforderung "an einem kühlen Orte", höchstens 3 Monate zu lagern vorgeschrieben.

In den vorliegenden Untersuchungen wurde die Photostabilität von Adrenalin bei Tageslichtexposition sowie unter Xenonbestrahlung durchgeführt.

2.1 Spektrale Veränderungen von Adrenalin unter Lichteinfluß

Zu der vorliegenden Untersuchung wurden die Spektren von Adrenalin im Bereich von 220-650 nm in definierten Zeitabständen aufgenommen. Unzersetztes Adrenalin absorbiert im UV-B-

reich des Spektrums bei etwa 280nm. Nach Bestrahlung mit dem Xenonstrahler "Suntest" ist kaum eine Verschiebung des Maximums zu beobachten. Dagegen ist eine deutliche Zunahme der Absorption aufzuzeichnen. Außerdem verschwindet das Minimum bei 250 nm nach 16,5-stündiger Exposition. Zwischen 300 nm und 450 nm ist eine Zunahme der Absorption zu beobachten. Die Lösungen färben sich dabei von farblos nach rot bis braun-gelb (Abb.31). Spektrale Veränderungen können lediglich als orientierende Befunde herangezogen werden.

Die im Suntest bestrahlten Lösungen wurden deshalb durch ein hochdruckflüssigkeitschromatographisches Verfahren auf ihren Gehalt geprüft und mit unter Lichtschutz gelagerten Lösungen verglichen.

Wie aus Abb.32 hervorgeht, ist eine lichtgeschützte Adrenalin-Lösung von 0,005% wesentlich stabiler als eine durch Xenonstrahlung belastete Lösung. Während nach 16,5-stündiger Exposition der Lösungen im Suntest eine Restkonzentration von 25% unzersetztem Adrenalin erhalten wird, weist eine lichtgeschützte Lösung, bei der gleichen Belastungstemperatur von 40°C nach der gleichen Belastungszeit noch nahezu 100% Adrenalin auf.

Aus Abb.32 ist ersichtlich, daß thermisch bei 80°C belastete Lösungen unter Lichtausschluß eine langsamere Zersetzung aufweisen als die im Suntest bei 40°C gelagerten. 10 Stunden im Suntest bestrahlte Lösungen weisen nur noch 50% Adrenalin auf. Bei 80°C gelagerten Lösungen ist der gleiche Zersetzungsgrad erst nach etwa 18 Tagen erreicht.

2.2 Vergleichende Untersuchung der Photostabilität unter Einfluß von Tageslicht und Xenonbestrahlung

Die Anwendung von Tageslicht bei Untersuchungen der Photostabilität von Arzneistoffen stößt auf Grenzen, weil größere Schwankungen der Belichtungsintensität in Abhängigkeit von

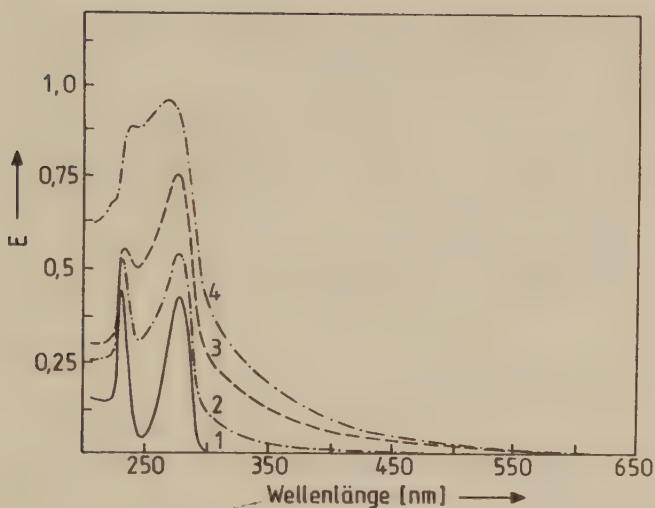


Abb. 31 Änderungen des Spektrums von Adrenalin
unter Lichtbelastung mit dem Suntest
(Natriumcitrat/HCl-Puffer pH 3,5; $I = 0,14$;
 $c = 5\text{mg}\%$; unbegast)

Bestrahlungsdauer: 1 = 0 h 3 = 5,5 h
2 = 3,0 h 4 = 16,5 h

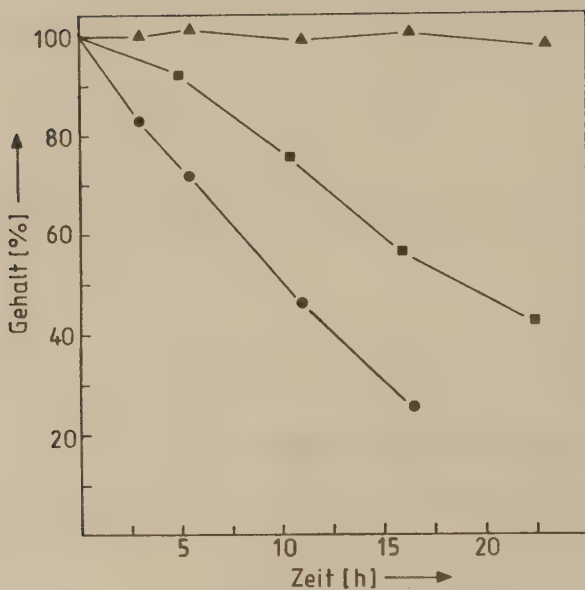


Abb. 32 Instabilität von Adrenalin-Lösungen
0,005% G/V in Abhängigkeit thermischer
Belastung sowie von Lichtbelastung im
Suntest®-Gerät
(Natriumcitrat/HCl-Puffer pH 3,5; I = 0,14;
unbegast)

- 80°C
- bestrahlte Lösung (T = 40°C)
- ▲- unbestrahlte Lösung im Suntest
(T = 40°C)

Jahres- und Tageszeit sowie den Witterungsbedingungen unvermeidlich sind. Der Einsatz von technischen Strahlungsquellen mit ähnlicher Strahlungsintensität und Wellenlängenbereich wie das Tageslicht ist deshalb von praktischer Bedeutung.

Um zwischen der Strahlungsintensität des verwendeten Xenonstrahlers und dem Einfluß von diffusem Tageslicht eine Relation herzustellen, wurden 0,1%-ige, bei pH 3,5 gepufferte Adrenalin-Lösungen dem Suntest und dem Tageslicht ausgesetzt. Die Lösungen wurden in nicht begasten 5 ml Weißglas- sowie Braunglasampullen beiden Lichtquellen ausgesetzt.

Wie die Untersuchungsbefunde zeigen (Abb.33), wurden die im Suntest bestrahlten Lösungen in Weißglasampullen um den Zeitfaktor 30 schneller zersetzt, als die dem Tageslicht exponierten.

Durch Braunglas wird ein Schutz gegen eine lichtinduzierte Oxidation der Adrenalin-Lösungen gewährleistet. Die Zersetzung verläuft bei diffusem Tageslicht sowie bei im Suntest gelagerten Lösungen in Braunglasampullen langsamer. So beträgt der Adrenalinverlust nach 3 Tagen im Suntest bestrahlt nur etwa 2,5%, während im gleichen Zeitraum bei Weißglasampullen ein Verlust von 7,5% eintritt.

Auch bei Braunglasampullen beträgt der Zeitfaktor der Beschleunigung durch das Suntestgerät gegenüber Tageslicht ebenfalls $F=30$. Diese Beschleunigung hat jedoch lediglich orientierenden Wert, da von keinem einheitlichen Tageslicht ausgegangen werden kann und die Bestrahlung der Lösungen in den Monaten März bis Februar erfolgte.

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse zeigen, daß bei verdünnten Adrenalin-Lösungen ein rascher, lichtinduzierter oxidativer Abbau eintritt. Nach 12 Stunden bei 40°C im Suntest-Gerät bestrahlte Lösungen weisen eine Zersetzung von 57% auf. Lichtgeschützte, bei 80°C belastete Lösungen besitzen dagegen noch im gleichen Zeitraum einen Gehalt von 75%. Dieses Verhalten entspricht den energetischen Verhältnissen. Da eine bei

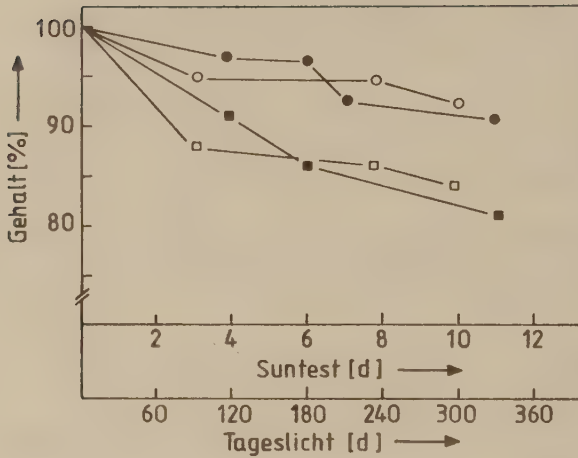


Abb. 33 Instabilität von Adrenalin-Lösungen
0,1% G/V in Weißglas- und Braunglas-
ampullen in Abhängigkeit von der Licht-
quelle
(Natriumcitrat/HCl-Puffer pH 3,5; I = 0,14;
unbegast)

Braunglas		Weißglas
-○-	Tageslicht	-□-
-●-	Suntest	-■-

thermischer Belastung einwirkende Energiemenge erheblich niedriger ist als ein vom sichtbaren Licht ausgehender Energiebetrag zur Auswirkung chemischer Reaktionen (38), entspricht dieser Befund den Erwartungen.

3. Untersuchung des Einflusses von hydrophilen Lösungsmitteln auf die Stabilität von Adrenalin

Die Stabilität wäßriger Arzneistofflösungen kann von Zusätzen hydrophiler Lösungsmittel wie Glycerin oder Ethanol beeinflusst werden. Solche Beziehungen wurden vorwiegend bei hydrolytischen Zersetzungsreaktionen nachgewiesen. Dabei konnten sowohl Verzögerung als auch Beschleunigung der Abbaureaktionen beobachtet werden (2).

Zusätze nichtwäßriger hydrophiler Lösungsmittel können aber auch oxidative Zersetzungsverläufe beeinflussen. So wurde eine Verzögerung der Oxidation des Phenothiazins in Lösung durch steigende Mengen an Ethanol beobachtet (108), sowie über einen stabilisierenden Effekt hydrophiler nichtwäßriger Lösungsmittel auf die Oxidation von Ascorbinsäure und von Hydrocortison berichtet (53, 73).

Die vorliegenden Untersuchungen hatten das Ziel, mögliche Beziehungen zwischen Lösungsmittelzusätzen und Haltbarkeit von Adrenalin herzustellen.

Als Lösungsmittelzusätze fanden die Alkohole Ethanol, Glycerin und Propylenglykol Verwendung. Um Verunreinigungen durch Schwermetalle zu vermeiden, wurden Lösungsmittel entsprechender Reinheit eingesetzt.

3.1 Einfluß von Art und Konzentration des Lösungsmittels

Anknüpfend an Untersuchungsergebnisse von THOMA und AUFMUTH (103), die eine stabilisierende Wirkung von Ethanol auf sauerstoffbegaste Lösungen von Etilefrin, Synephrin und Isoprenalin nachweisen konnten, sollte geprüft werden, ob ähnli-

che Verbesserungen des oxidativen Abbaues bei Adrenalin-Lösungen möglich sind.

Wie aus Abb.34 hervorgeht, weisen jedoch Zusätze von 10% Ethanol eine prooxidative Wirkung auf. Die Zersetzung 0,1%-iger Adrenalin-Lösungen im sauerstoffarmen und geschlossenen System beträgt 40% innerhalb von 81 Tagen. Lösungen unter gleichen Bedingungen, jedoch mit Zusätzen von 10% Ethanol hergestellt, weisen innerhalb dieses Zeitraumes einen Wirkstoffverlust von 80% auf.

Unter dem Einfluß von 10% Glycerin ist nur im Anfangsstadium der Zersetzung eine geringe Verbesserung der Stabilität zu beobachten (Abb.34). Auch Zusätze von 10% Propylenglykol bewirken keine Stabilisierung.

Wie aus Abb.35 hervorgeht, verläuft die Zersetzung in Anwesenheit von 10, 30 oder 50% Propylenglykol annähernd gleich. Sie erfolgt dabei ebenso rasch wie in Lösungen ohne Zusätze hydrophiler nichtwäßriger Lösungsmittel.

In Gegenwart von 10% Ethanol ist, verglichen mit höheren Ethanolzusätzen, die geringste destabilisierende Wirkung zu beobachten (Abb.36).

Aufgrund der ausgeprägten prooxidativen Wirkung durch Ethanol, wurde unter Beibehaltung einer Konzentration von 0,1% und einem pH-Wert von 3,5 die stabilitätsvermindernde Wirkung von Ethanolzusätzen auf stickstoffbegaste Adrenalin-Lösungen untersucht.

Wie aus Abb.37 hervorgeht, bewirken bei deutlich verbesserter Stabilität, infolge Ausschluß von Sauerstoff Ethanolzusätze auch hier eine Erhöhung der Instabilität der Lösungen.

Im Gegensatz zu Befunden, welche eine Stabilisierung von Hydrocortison-Lösung durch Herabsetzung der Dielektrizitätskonstante beschreiben (73) oder welche die Verbesserung der Haltbarkeit von Ascorbinsäure durch Lösungsmittelzusätze mit der dadurch bedingten Sauerstofflöslichkeit erklären (53),

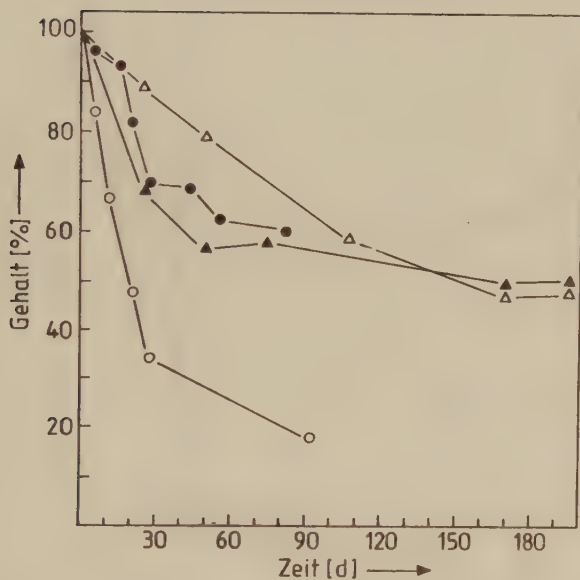


Abb. 34 Instabilität von Adrenalin-Lösungen
0,1% G/V bei 50°C in Abhängigkeit vom
Lösungsmittel
(Natriumcitrat/HCl-Puffer pH 3,5; I = 0,14;
unbegast)

- wäßrige Lösung
- △- Glycerin 10%
- ▲- Propylenglykol 10%
- Ethanol 10%

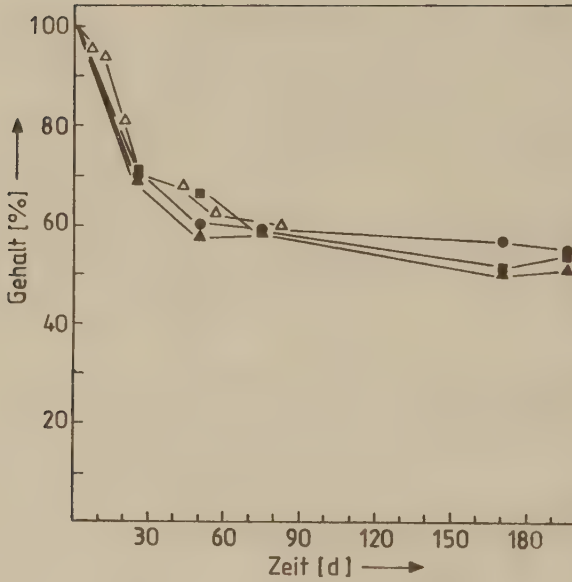


Abb. 35 Instabilität von Adrenalin-Lösungen
0,1% G/V bei 50°C in Abhängigkeit von
der Konzentration an Propylenglykol
(Natriumcitrat/HCl-Puffer pH 3,5; I = 0,14;
unbegast)

- △- wäßrige Lösung
- ▲- Propylenglykol 10%
- Propylenglykol 30%
- Propylenglykol 50%

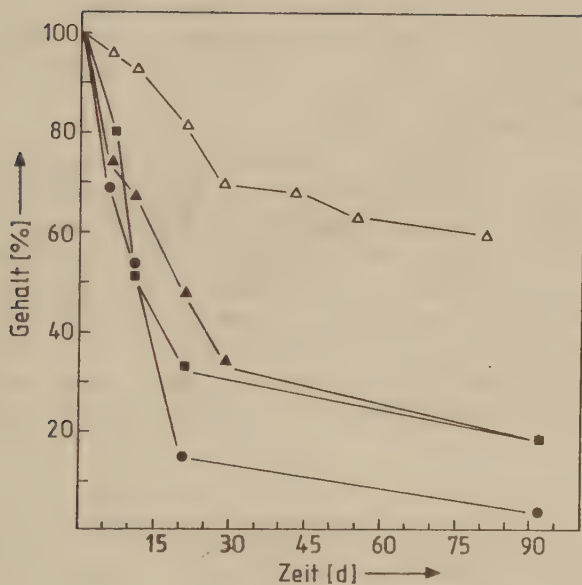


Abb. 36 Instabilität von Adrenalin-Lösungen
0,1% G/V bei 50°C in Abhängigkeit von
der Konzentration an Ethanol
(Natriumcitrat/HCl-Puffer pH 3,5; I = 0,14;
unbegast)

- △- wäßrige Lösung
- ▲- Ethanol 10%
- Ethanol 30%
- Ethanol 50%

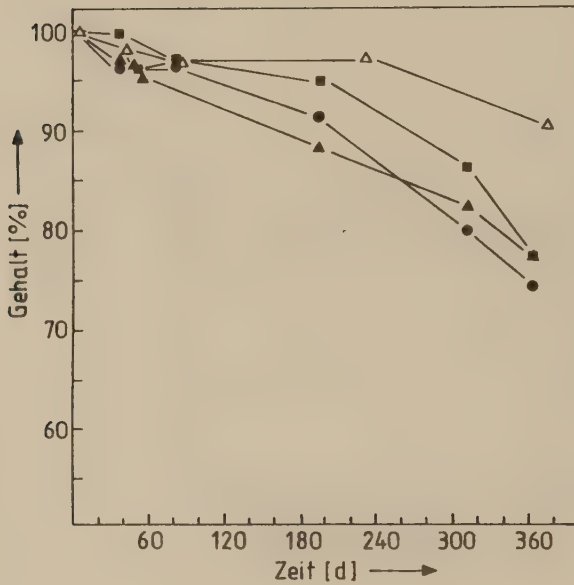


Abb. 37 Instabilität von Adrenalin-Lösungen
0,1% G/V bei 50°C in Abhängigkeit von
der Konzentration an Ethanol
(Natriumcitrat/HCl-Puffer pH 3,5; I = 0,14;
stickstoffbegast)

- △- wässrige Lösung
- ▲- Ethanol 10%
- Ethanol 30%
- Ethanol 50%

zeigten die vorliegenden Befunde eindeutig negative Auswirkungen von Lösungsmittelzusätzen.

Dabei können sowohl Beziehungen der Dielektrizitätskonstante der Lösungsmittelgemische als auch Auswirkungen von Verunreinigungen der Lösungsmittelzusätze ausgeschlossen werden.

Wie die Ergebnisse zeigen, bestehen beim Abbau des Adrenalins unter Zusatz von Propylenglykol zwischen 10% (DK=77,6) und 50% (DK=59,8) praktisch keine Stabilitätsunterschiede. Da konzentrationsabhängige Auswirkungen auch bei Ethanol in stickstoffbegasten und unbegasten Lösungen ausgeschlossen werden können, ist ebenso wie bei verschiedenen Propylenglykolkonzentrationen eine mögliche Auswirkung von Verunreinigungen unwahrscheinlich. In Anbetracht der ausgeprägten pro-oxidativen Wirkung von Ethanolzusätzen ist ein direkter Einfluß auf den oxidativen Abbauvorgang des Adrenalins nicht auszuschließen.

4. Stabilisierung von Adrenalin-Lösungen

Eine Stabilisierung oxidationsempfindlicher Substanzen kann primär durch Eliminierung aller oxidationsfördernden Faktoren wie Luftsauerstoff, Licht, alkalischer pH-Wert, Temperatur und Schwermetalle erfolgen.

Trotz solcher Maßnahmen treten erhebliche Schwierigkeiten bei der Herstellung haltbarer Adrenalin-Lösungen auf, da Abbauvorgänge bereits bei geringfügig erscheinenden Belastungen der Lösungen ablaufen können.

Eine weitere Verbesserung der Haltbarkeit kann durch Zusatz von Stabilisatoren wie Redoxstabilisatoren oder Komplexbildnern und deren Kombinationen angestrebt werden. In diesem Zusammenhang werden als Stabilisatoren insbesondere Ascorbinsäure, Cystein und Natriumdisulfit (Natriumpyrosulfit) empfohlen.

In verschiedenen Arzneibüchern werden bei Adrenalin-Lösungen vorwiegend Stabilisatoren wie Natriumpyrosulfit vorgeschrieben.

Obwohl aus der Literatur die Anwendung von Stabilisatoren für Adrenalin-Lösungen bekannt ist, lassen sich nun sehr spärlich Angaben über die damit erzielbaren Verlängerungen der Haltbarkeit finden. Bei älteren Arbeiten sind darüber hinaus mögliche Bedenken gegenüber der Stabilitätsspezifität der verwendeten Untersuchungsmethoden zu berücksichtigen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit war deshalb zu überprüfen, welche Stabilisierungsmöglichkeiten Redoxstabilisatoren und Komplexbildner eröffnen.

Die Untersuchungen wurden unter Ausschluß von Licht durchgeführt. Einflußfaktoren wie pH-Wert ($\text{pH}=3,5$), Ionenstärke ($I=0,14$) und Lagertemperatur ($T=50^\circ\text{C}$) wurden konstant gehalten.

4.1 Einfluß von Redoxstabilisatoren

Zusätze von Reduktionsmitteln, welche als Oxidationshemmer wirken, werden bei leicht oxidierbaren Arzneistoffen häufig zur Verbesserung der Stabilität herangezogen.

Von den meisten Arzneibüchern werden dafür Sulfite vorgeschrieben. Außerdem sind organische Redoxstabilisatoren wie Ascorbinsäure und Cystein häufiger in handelsüblichen Adrenalin-Lösungen enthalten (75).

Ihre Wirkung beruht auf einem, gegenüber dem vor Oxidation zu schützenden Arzneistoffen niedrigeren Normalredoxpotential, sodaß diese in ihrer reduzierten Form verbleiben können (131).

In der vorliegenden Untersuchung sollte die Wirksamkeit der Stabilisatoren Ascorbinsäure, Cystein und Natriumpyrosulfit vergleichend untersucht werden. Dabei wurden mögliche Einflußnahmen der Konzentration der Stabilisatoren mit berücksichtigt.

Wie aus Abb. 38 hervorgeht, wird bei begrenztem Sauerstoffangebot durch diese Redoxstabilisatoren die Haltbarkeit von Adrenalin sehr unterschiedlich beeinflusst. Aus der Darstellung

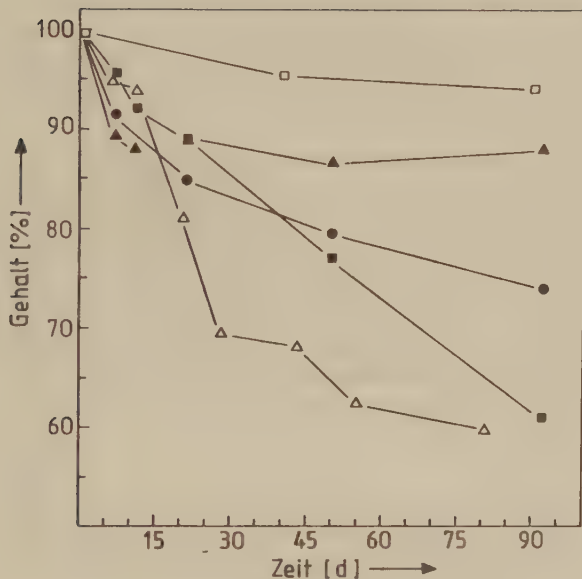


Abb. 38 Instabilität von Adrenalin-Lösungen
0,1% G/V bei 50°C in Abhängigkeit von
Redoxstabilisatoren
(Natriumcitrat/HCl-Puffer pH 3,5; I = 0,14;
unbegast)

- stickstoffbegaste wäßrige Lösung
- △- wäßrige Lösung
- ▲- Ascorbinsäure 0,05%
- Natriumpyrosulfit 0,1%
- Cystein 0,05%

geht hervor, daß bei 50°C gelagerte Lösungen nach 21 Tagen bei Anwendung von 0,05% Ascorbinsäure bzw. 0,05% Cystein eine Zersetzung von 11% aufweisen. Im gleichen Zeitraum beträgt bei Zusatz von 0,1% Natriumpyrosulfit der Verlust an Wirkstoff 15%. Verglichen mit rein wäßrigen unbegasten Lösungen ist nur ein geringer stabilisierender Effekt feststellbar, da diese innerhalb von 20,5 Tagen einen Verlust von 19% aufweisen.

Erst nach längerer Lagerung tritt ein zunehmender Unterschied zwischen den stabilisierten Lösungen verglichen mit der rein wäßrigen, unbegasten Lösung ein. Letztere weist nach 50 Tagen nur noch einen Adrenalingehalt von etwa 64% auf. Bei Lösungen, die Ascorbinsäure enthalten wird der oxidative Abbau hingegen wesentlich verzögert, da hier noch ein Gehalt von 86,5% nachweisbar ist. Zusätze von 0,05% Cystein sowie 0,1% Natriumpyrosulfit haben im gleichen Zeitraum wesentlich geringeren stabilisierenden Einfluß als ein Ascorbinsäurezusatz. Der Restgehalt beträgt hier 77% bzw. 79,5%.

Der stabilisierende Einfluß von Ascorbinsäure tritt nach 92 Tagen besonders deutlich in Erscheinung, da die Lösungen noch 88% Wirkstoff aufweisen. Eine geringere Stabilisierung wird durch Zusatz von 0,1% Natriumpyrosulfit erreicht. Zusatz von 0,05% Cystein bietet nach dieser Zeit praktisch keine Verzögerung des oxidativen Abbaus. Nach 76 Tagen waren bei rein wäßrigen Lösungen noch 60% Adrenalin, bei Lösungen mit 0,05% Cystein nach 92 Tagen nur noch 61% Wirkstoff vorhanden.

Aus Abb. 38 geht hervor, daß eine sorgfältige Begasung der Lösungen mit Stickstoff die vergleichsweise beste Stabilisierung bewirkt. Nach 90 Tagen waren dabei noch 94% Adrenalin nachweisbar.

Der Einfluß der Redoxstabilisatoren wurde ebenso bei stickstoffbegasten Lösungen des Adrenalins untersucht. Wie aus Abb. 39 hervorgeht, ist bei stickstoffbegasten wäßrigen Lösungen wiederum die geringste Zersetzung zu beobachten. Nach einer Lagerzeit von 90 Tagen tritt lediglich ein Abbau von 6% ein.

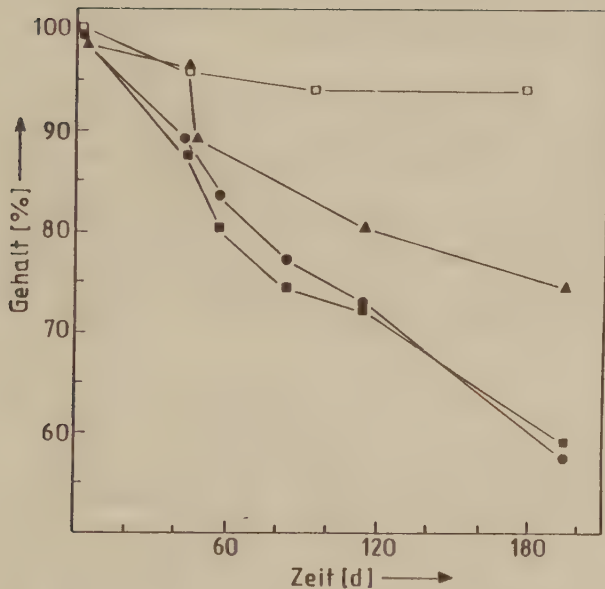


Abb. 39 Instabilität von Adrenalin-Lösungen
0,1% G/V bei 50°C in Abhängigkeit von
Redoxstabilisatoren
(Natriumcitrat/HCl-Puffer pH 3,5; I = 0,14;
stickstoffbegast)

- wäßrige Lösung
- ▲- Ascorbinsäure 0,05%
- Natriumpyrosulfit 0,1%
- Cystein 0,05%

Lösungen mit Redoxstabilisatoren weisen dagegen einen erheblich schnelleren Abbau auf. Zusätze von Natriumpyrosulfit sowie von Cystein wirkten sich besonders ungünstig aus. Nach 83 Tagen war der Adrenalingehalt auf 77% bzw. 74,5% abgesunken. Lösungen mit 0,05% Ascorbinsäure wiesen im gleichen Zeitraum dagegen noch einen Gehalt von 84% auf.

Nach einer Lagerzeit von 190 Tagen ist der instabilisierende Effekt der Zusätze von Cystein und Natriumpyrosulfit besonders ausgeprägt. Die Lösungen enthalten nur noch 59% bzw. 57,5% Wirkstoff.

Trotz des geringeren Abbaues von Adrenalin durch Ascorbinsäure ist bei diesem, verglichen mit rein wäßrigen Lösungen ebenfalls ein stabilitätsmindernder Effekt feststellbar. Stickstoffbegaste Lösungen wiesen nach 180 Tagen noch einen Gehalt von 94% auf.

Wie aus Abb.40 und 41 hervorgeht, ist die Wirkung von Ascorbinsäure und Natriumpyrosulfit bei unbegasteten Adrenalin-Lösungen von der Konzentration dieser Zusätze abhängig. Erhöhung der Konzentration von 0,1% auf 0,5% bzw. 1,0% verursacht einen zunehmend schnelleren Abbau von Adrenalin. Ebenso kann bei Zusatz von 0,05% Ascorbinsäure der beste stabilisierende Einfluß beobachtet werden. Durch Erhöhung der Konzentration auf 0,1% bzw. 0,5% wird die Zersetzung des Adrenalins beschleunigt.

4.2 Einfluß von Komplexbildnern

Schwermetalle können bei oxidationsempfindlichen Arzneistoffen eine katalytische Beschleunigung der Zersetzung bewirken. Solche Verunreinigungen müssen deshalb durch Verwendung besonders reiner Arznei- und Hilfsstoffe vermieden werden. Ferner ist aus Glas- oder Quarzapparaturen destilliertes Wasser zu verwenden, da sonst durch Metallspuren auch über das Wasser oxidative Abbauvorgänge katalysiert werden können.

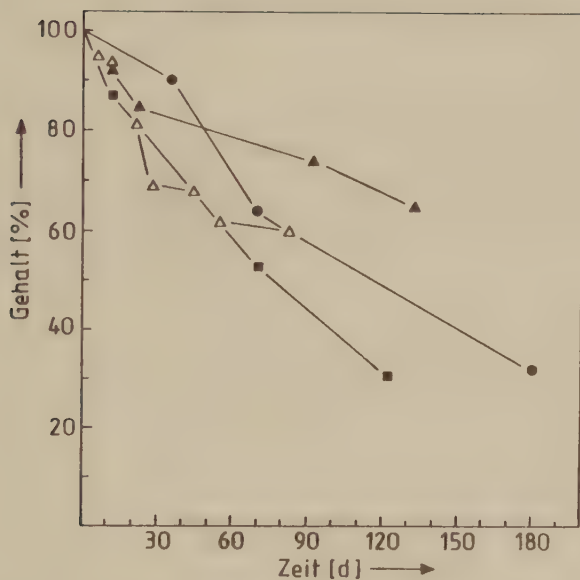


Abb. 40 Instabilität von Adrenalin-Lösungen
0,1% G/V bei 50°C in Abhängigkeit von
der Konzentration an Natriumpyrosulfit
(Natriumcitrat/HCl-Puffer pH 3,5; I = 0,14;
unbegast)

- △- wässrige Lösung
- ▲- Natriumpyrosulfit 0,1%
- Natriumpyrosulfit 0,5%
- Natriumpyrosulfit 1,0%

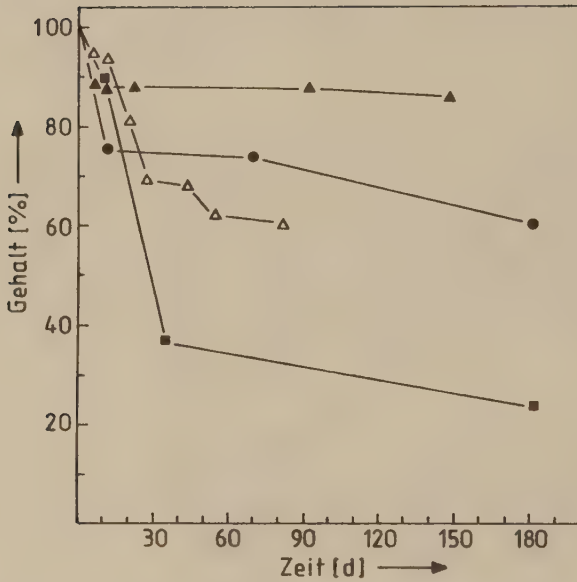


Abb. 41 Instabilität von Adrenalin-Lösungen
0,1% G/V bei 50°C in Abhängigkeit von
der Konzentration an Ascorbinsäure
(Natriumcitrat/HCl-Puffer pH 3,5; I = 0,14;
unbegast)

- △- wäßrige Lösung
- ▲- Ascorbinsäure 0,05%
- Ascorbinsäure 0,1%
- Ascorbinsäure 0,5%

Oberhalb einer Konzentration von 10^{-4} Mol/l Kupfer findet eine katalytisch beschleunigte Oxidation von Adrenalin statt (100,104).

Eine Inaktivierung von Schwermetallionen kann durch Komplexbildner wie dem Natriumsalz der Ethylendiamintetraessigsäure erreicht werden.

In diesem Zusammenhang wurde der Stabilisierungseffekt des Komplexbildners Natriumedetat 0,01% bei sauerstoffarmen sowie stickstoffbegasten Adrenalin-Lösungen untersucht. Dabei muß angemerkt werden, daß bei Verwendung arzneibuchkonformer Wirkstoff- und Wasserqualität keine besondere Belastung durch Schwermetalle gegeben war.

Wie aus Abb. 42 hervorgeht, bewirken unter dieser Bedingung solche Zusätze von 0,01% Natriumedetat bei stickstoffbegasten Lösungen nur einen geringfügigen stabilisierenden Effekt. Nach einer Lagerzeit von 90 Tagen wiesen Lösungen ohne Zusatz 94% an Adrenalin auf, dagegen solche mit 0,01% Natriumedetat 97%. Nach einer Lagerzeit von einem Jahr enthielt eine stickstoffbegaste Lösung mit Natriumedetat bei 50°C noch über 90% Adrenalin.

Ferner ist aus Abb. 42 ersichtlich, daß unter den gewählten Bedingungen bei unbegasten Lösungen mit 0,01% Natriumedetat keine signifikante Verbesserung der Haltbarkeit zu beobachten ist. Nach 90 Tagen Lagerung bei 50°C ist bei unbegasten wäßrigen Lösungen 58,5% Adrenalin vorhanden. Lösungen mit Zusatz von 0,01% Natriumedetat enthalten nach 85 Tagen 60% an Wirkstoff.

4.3 Untersuchungen von Stabilisatorkombinationen

Wie die vorangegangenen Untersuchungen zeigten, wird die Stabilität von Lösungen des Adrenalins durch verschiedene Stabilisatoren sehr unterschiedlich beeinflusst. Es war deshalb zu prüfen, ob durch Kombination verschiedener Stabilisatoren der oxidative Abbau von Adrenalin-Lösungen additiv verringert werden kann.

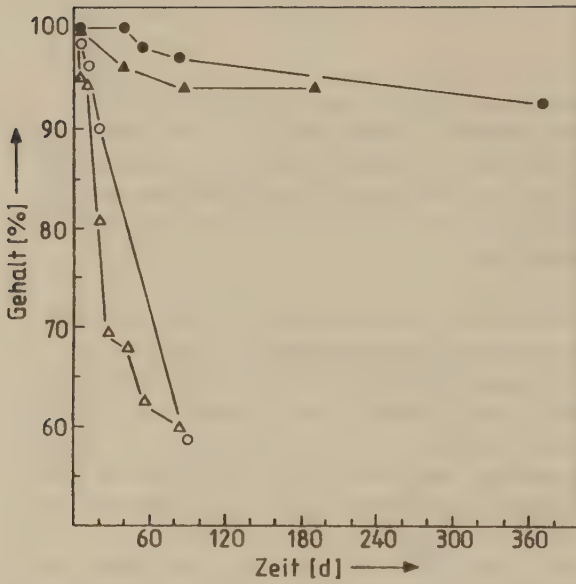


Abb. 42 Instabilität von Adrenalin-Lösungen
0,1% G/V bei 50°C in Abhängigkeit vom
Komplexbildner Natriumedetat (0,01%)
(Natriumcitrat/HCl-Puffer pH 3,5; I = 0,14)

unbegast

stickstoffbegast

-△- wäßrige Lösung

-▲-

-○- Natriumedetat

-●-

Wie aus Abb.43 hervorgeht, bewirkt die Kombination von Ascorbinsäure/Cystein eine Verschlechterung der Haltbarkeit, verglichen mit einem Zusatz von 0,05% Ascorbinsäure. Nach einer Lagerzeit von 90 Tagen ist bei Verwendung der Kombination Ascorbinsäure/Cystein ein Abbau von 35% zu ersehen. Eine wesentlich geringere Zersetzung von etwa 12% ist bei Lösungen zu beobachten, welche lediglich 0,05% Ascorbinsäure enthalten.

Wie aus Abb.44 hervorgeht, bewirken Kombinationen von Natriumpyrosulfit/Natriumedetat sowie Natriumpyrosulfit/Natriumedetat/Cystein eine begrenzte Verbesserung der Haltbarkeit, verglichen mit Zusätzen von Natriumpyrosulfit bzw. der unbegasteten rein wäßrigen Lösung. Nach 90 Tagen beträgt der Adrenalingehalt in Gegenwart der Stabilisatorkombinationen mit Natriumedetat 78,5%, sowie bei Natriumpyrosulfit 0,1% noch 78%. In Gegenwart von Natriumpyrosulfit 0,1%/Cystein 0,05% sinkt der Wirkstoffgehalt auf 78% ab.

4.4 Abhängigkeit der Verfärbung vom Adrenalingehalt

Organoleptisch feststellbare Verfärbungen oder Trübungen bei Lösungen stehen häufig mit einer Gehaltsabnahme des Wirkstoffes in Zusammenhang.

Nicht stabilisierte Adrenalin-Lösungen zersetzen sich unter Bildung gefärbter Oxidationsprodukte. Diese sind im Anfangsstadium der Zersetzung rot, werden dann rotbraun und bilden bei fortgeschrittenem Abbau einen schwarzen Niederschlag.

Wie aus Tab.20 hervorgeht, sind Farbveränderungen nicht nur vom Anteil an oxidativ zersetztem Adrenalin abhängig. Stickstoffbegaste Lösungen sowie Lösungen mit Zusatz von Natriumedetat weisen einen Gehalt von über 90% an unzersetztem Adrenalin auf, sind aber schon hellbraun verfärbt. Dagegen ist bei farblosen Lösungen mit Zusatz von Natriumpyrosulfit und Cystein ein Abbau von 16,5% bzw. 19,3% zu beobachten.

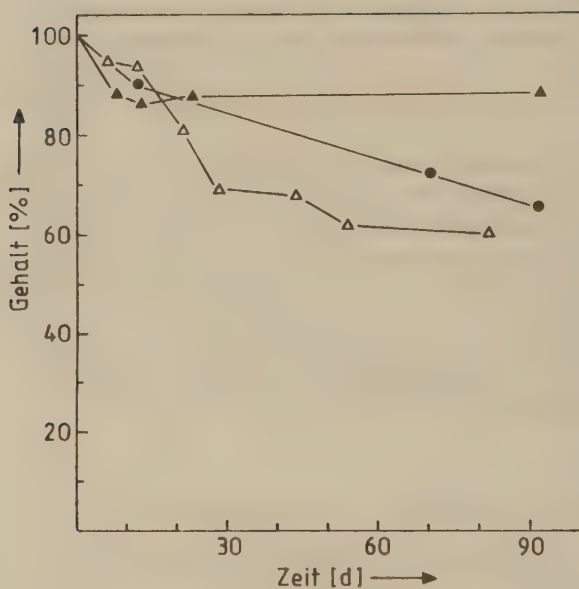


Abb. 43 Instabilität von Adrenalin-Lösungen
0,1% G/V bei 50°C in Abhängigkeit von
Redoxstabilisatoren
(Natriumcitrat/HCl-Puffer pH 3,5; I = 0,14;
unbegast)

- △- wäßrige Lösung
- ▲- Ascorbinsäure 0,05%
- Ascorbinsäure 0,05%/Cystein 0,05%

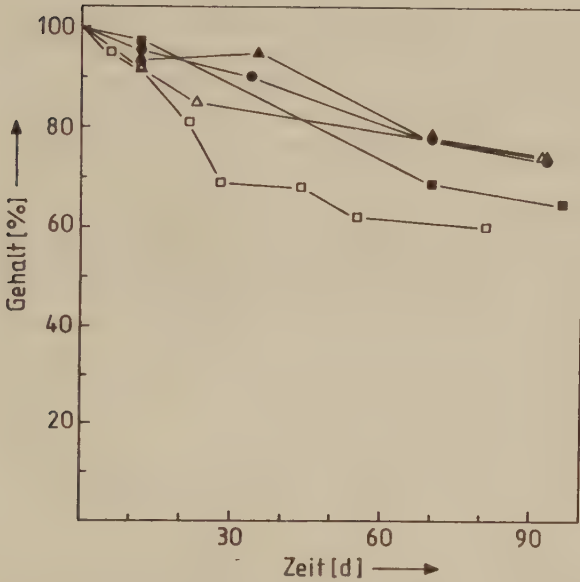


Abb. 44 Instabilität von Adrenalin-Lösungen
0,1% G/V bei 50°C in Abhängigkeit von
Stabilisatorkombinationen
(Natriumcitrat/HCl-Puffer pH 3,5; I = 0,14;
unbegast)

- wässrige Lösung
- Δ- Natriumpyrosulfit 0,1%
- ▲- Natriumpyrosulfit 0,1%/Natrium-
edetat 0,01%
- Natriumpyrosulfit 0,1%/Cystein 0,05%
- Natriumpyrosulfit 0,1%/Natrium-
edetat 0,01%/Cystein 0,05%

Zubereitung	Verfärbung	Geruch	Gehalt (%)
Natriumpyrosulfit 0,1%	0	nach H ₂ S	83,5
Cystein 0,05%	0	nach H ₂ S	80,7
Ascorbinsäure 0,05%	+	-	89,4
Natriumedetat 0,01%	+	-	98,0
wäßrige Lösung	++	-	95,7
wäßrige Lösung, unbegast	++++	-	63,8

0 nicht verfärbt

+ gelb-hellbraune Verfärbung

++ braune Verfärbung

+++ dunkelbraune Verfärbung mit Niederschlag

Tab.20 Organoleptische Veränderung von Adrenalin-Lösungen 0,1% in Beziehung zum nachgewiesenen Wirkstoffverlust
(Natriumcitrat/HCl-Puffer pH 3,5; I=0,14; T=50°C; Lagerzeit=55 Tage, stickstoffbegast)

Bei den Stabilisatoren Cystein und Natriumpyrosulfit entstanden ferner in Abhängigkeit von der Lagerzeit in den Ampullen schwefelhaltige Abbauprodukte.

4.5 Diskussion der Ergebnisse

Wesentliche Verbesserungen der Haltbarkeit von wäßrigen Adrenalin-Lösungen können schon durch Eliminierung oxidationsfördernder Faktoren wie Licht, alkalischen pH-Wert, Temperatur und Schwermetallen erfolgen.

Wie die vorliegenden Befunde zeigen, ist bei der Herstellung und Abfüllung der Lösungen in Ampullen durch eine Begasung und

Überlagerung mit einem geeigneten Inertgas wie Stickstoff, ein wesentlicher Schutz gegen den durch Sauerstoff induzierten oxidativen Abbau gewährleistet.

Für den Komplexbildner Natriumedetat wurden in der Literatur gute bzw. geringe Stabilisierungseffekte sowie auch prooxidative Wirkungen beschrieben. So konnte eine Beschleunigung der Zersetzung durch Zusätze von Natriumedetat bei Physostigmin, Isoprenalin, Neomycin und Adrenalin beobachtet werden (132, 133).

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse zeigen, daß Zusätze von 0,01% Natriumedetat bei stickstoffbegasten Lösungen nur einen geringfügigen stabilisierenden Effekt aufweisen. Bei unbegasten Lösungen war dagegen keine signifikante Verbesserung der Haltbarkeit zu beobachten. Andererseits war das Auftreten von Verfärbungen während der Lagerung nicht zu vermeiden, es wurde zum Teil auch verstärkt. Zu bedenken ist, daß eine stabilisierende Wirkung nur dann zu erwarten ist, wenn Schwermetallspuren tatsächlich in den Lösungen vorliegen.

Von den verwendeten Redoxstabilisatoren zeigte bei unbegasten Lösungen Ascorbinsäure die besten stabilisierenden Eigenschaften. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse wird die Annahme, daß die stabilisierende Wirkung von der Redoxpotentialdifferenz zwischen Arzneistoff und Stabilisator abhängt, nur teilweise bestätigt. Die Redoxpotentialdifferenz nimmt in der Reihenfolge Natriumpyrosulfit < Cystein < Ascorbinsäure zu (103). Dementsprechend hat Ascorbinsäure einen besseren Einfluß auf die Haltbarkeit des Adrenalins als Natriumpyrosulfit. Cystein weist jedoch eine schlechtere Wirksamkeit auf, als aufgrund der aufgeführten Reihenfolge der Redoxpotentialdifferenzen zu erwarten war. Ähnliche Befunde wurden auch bei Isoprenalin gefunden, dessen Reaktion mit Cystein bei höheren Temperaturen gefördert wurde (103). Möglicherweise treten hier Nebenreaktionen auf.

Durch Kombination eines komplexierenden Stoffes mit einem Redoxstabilisator oder zusätzlich mit einem Verfärbungsprotektor wird die Stabilität von Adrenalin in sauerstoffarmen Lösungen lediglich in der Anfangsphase verbessert.

Der stabilisierende Einfluß des Natriumpyrosulfits gegenüber Adrenalin bei sauerstoffarmen sowie stickstoffbegasten Lösungen wird auch durch eine Aufhebung der sonst auftretenden Verfärbungen deutlich. Diese Eigenschaft führt bei einigen Autoren zur Bezeichnung "Verfärbungsprotektor" (134,135).

Das Verhindern von Verfärbungen schließt aber den Zersetzungsverlauf von Adrenalin nicht aus. Der unabhängig von der Verfärbung auftretende Zersetzungs Vorgang ist auf die Bildung eines Sulfonsäure-Derivats des Adrenalins zurückzuführen. Da die Adrenalinsulfonsäure als physiologisch unbedenklich eingeschätzt wird und Natriumpyrosulfit als Verfärbungsprotektor schwer entbehrlich zu sein scheint, wird es sehr häufig als Stabilisator von Adrenalin-Lösungen verwendet (136,137).

Bei Umsatz der berechneten Sauerstoffmenge in den verwendeten 5 ml-Ampullen kann mit einer Restkonzentration von etwa 62% Adrenalin gerechnet werden. In wäßrigen unbegasten Lösungen des Adrenalins war nach 70 Tagen bei pH 3,5 und 50°C etwa 63% nachweisbar. Aufgrund der flach auslaufenden Zersetzungskurve kann diese Restkonzentration als möglicherweise stabil angesehen werden.

Bei unbegasten Lösungen mit Redoxstabilisatorzusätzen ist hauptsächlich bei Ascorbinsäure sowie bei Stabilisatorkombinationen ein ähnlicher Kurvenverlauf zu beobachten. Da ein deutlich langsamerer Verlauf der Zersetzung des Adrenalins zu beobachten ist, ist anzunehmen, daß der vorhandene Sauerstoff vom Stabilisator umgesetzt wurde.

Bei Zusätzen von Natriumpyrosulfit sowie Cystein ist eine kontinuierliche Abnahme an Adrenalin in unbegasten sowie stickstoffbe-

gasten Lösungen zu ersehen. Stickstoffbegaste Lösungen mit solchen Zusätzen weisen sogar eine schnellere Zersetzung als Lösungen ohne Zusatz auf. Aufgrund dieser Befunde ist eine Reaktion zwischen Adrenalin und diesen Zusätzen nicht auszuschließen. Eine anaerobische Reaktion pseudo-erster Ordnung wurde für die sulfitinduzierte Zersetzung des Adrenalins nachgewiesen (138). Die Befunde der vorliegenden Untersuchung stimmen mit Ergebnissen überein, welche über eine schnellere Zersetzung in Lösungen mit Sulfit-Zusatz als in Lösungen ohne Sulfit berichteten (106).

V. Untersuchung der Stabilität handelsüblicher Adrenalin-Lösungen

Infolge der problematischen Stabilität von Adrenalin in wäßrigen Lösungen ist auch bei Fertigarzneimitteln trotz Berücksichtigung geeigneter pH-Werte, Inertbegasung und Lichtschutz mit begrenzter Haltbarkeit zu rechnen. Untersuchungen des Deutschen Arzneiprüfungsinstituts zeigten 1968, daß insbesondere bei Zubereitungen mit geringerem Adrenalingehalt Schwierigkeiten auftraten (129). Deutlich bessere Ergebnisse wurden bei einer Wiederholungsuntersuchung im Jahre 1975 erhalten (130).

In die vorliegenden Untersuchungen sollte die Stabilität von handelsüblichen Adrenalin-Lösungen vergleichend einbezogen werden.

Von den untersuchten Lösungen lagen 4 Präparate als Monozubereitungen vor; in den übrigen Fällen handelt es sich um Kombinationspräparate mit Atropinsulfat, Ephedrin, Pilocarpin, Lidocain sowie weiteren Wirkstoffen. Bei den von den Herstellerfirmen bezogenen Präparaten wurde über die Chargen-Nummer jeweils das Alter der Präparate zum Untersuchungszeitpunkt ermittelt. Bei den untersuchten Zubereitungen lag das Adrenalin als Base sowie als Adrenalin-HCl oder -hydrogentartrat vor. Die stabilitätsspezifische Gehaltsbestimmung mit einem hochdruckflüssigkeitschromatographischen Verfahren ermöglichte es, Zersetzungsprodukte, Hilfsstoffe sowie weitere enthaltene Wirkstoffe gut von Adrenalin abzutrennen.

Wie die Ergebnisse der Gehaltsbestimmung zeigen (Tab.21), weisen etwa 75% einen Wirkstoffgehalt > 90% auf. Legt man einer Beurteilung der Untersuchungsbefunde die Gehaltsanforderungen für "Epinephrin-Injection" der USP XX zugrunde, so sind Abweichungen von 90% bis 115% zu tolerieren. Danach überschreitet lediglich eines der untersuchten Präparate aufgrund eines Stabilitätzuschlages mit einem Gehalt von > 115% geringfügig die obere Toleranzgrenze.

Präparat	Arzneiform	Lagerzeit (Jahre)	pH-Wert	Lagerungs- hinweise	Hilfs- stoffe	gefundener Gehalt % des deklarierten
A(1,2)	Augentropfen	—	2,95	Vor Hitze und Licht schützen	Natrium- edetat	106,0
B	Inhalations- lösung	2	3,09	—	—	99,0
C	Inhalations- lösung	1	2,79	—	—	91,3
D(2)	Inhalations- lösung	5	2,70	—	—	96,2
E	Inhalations- lösung	1	3,54	—	Ascorbin- säure	101,7
F(1,2)	Injektions- lösung	3	3,83	Kühl und dunkel aufbewah- ren	—	116,5
G(1,2)	Augentropfen	3	5,45	Nicht über 8°C lagern	Borsäure	99,6
H	Augentropfen	3	3,20	Nicht über 25°C lagern	—	96,4
I(1)	Augentropfen	2	6,35	—	Borsäure Acetylcys- tein	101,1
K(1)	Ampullen	2	2,42	—	—	89,4
L	Inhalations- lösung	2	1,95	—	Glycerin	83,0
M(2)	Injektions- lösung	2	5,27	Nicht über 20°C lagern	—	87,9
N	Injektions- lösung	2	5,11	Nicht über 20°C lagern	—	100,0

(1) Mit Verfalldatum

(2) Verfalldatum zum Zeitpunkt der Untersuchung überschritten

Tab.21 Übersicht über die Ergebnisse der Untersuchung handelsüblicher
Adrenalin-Lösungen

Bei den Präparaten A,D und G liegt trotz eines überschrittenen Verfalldatums der Wirkstoffgehalt innerhalb der Toleranzgrenzen.

Lediglich die Zubereitungen M,K und L weisen eine Abnahme von mehr als 10% auf, wobei dies bei Präparat M infolge des überschrittenen Verfalldatums zu erwarten war.

Bei 4 von 13 Präparaten konnte ein pH-Wert >5 beobachtet werden, wobei es sich jeweils um Injektionslösungen und Augentropfen handelte. Bei letzteren ist die Wahl dieses pH-Wertes durch vorliegende Borsäurekomplexe bedingt. Bei 5 Präparaten war ein pH-Wert <3 nachweisbar. Überwiegend bei Inhalationslösungen lagen sehr niedrige pH-Werte bis zu pH 1,95 vor.

Eine Beziehung zwischen den pH-Werten, der Art der Behältnisse und der Stabilität der Lösungen konnte bei den vorliegenden Untersuchungsergebnisse nicht festgestellt werden.

C. Experimenteller Teil

I. Angaben zu den untersuchten Arzneistoffen, Fertigarzneimitteln und Reagenzien

1. Arzneistoffe und Fertigarzneimittel

Die untersuchten Arzneistoffe entsprachen den gültigen Anforderungen der Arzneibücher.

Um Gehaltsverluste zu vermeiden, wurden die Substanzen über den Zeitraum der Untersuchungen bei Raumtemperatur unter Lichtschutz im Exsiccator aufbewahrt.

Die in die Arbeit einbezogenen Fertigarzneimittel wurden direkt von den Herstellerfirmen bezogen und bis zum Zeitpunkt der Untersuchung bei 20°C gelagert.

Folgende Arzneistoffe wurden zu den Untersuchungen verwendet:

Adrenalinhydrogentartrat	Synochem, Hamburg
Amobarbital	Synochem, Hamburg
Aprobarbital	Kettelhack Riker Pharma GmbH, Borken
Barbital	Synochem, Hamburg
Pentobarbital	Synochem, Hamburg
Phenobarbital	Merck AG, Darmstadt
Secbutabarbital	Kettelhack Riker Pharma GmbH, Borken
Thiobutabarbital	Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH, Konstanz
Thiopental	Bayer AG, Leverkusen

Die untersuchten Fertigarzneimittel verdanken wir folgenden Herstellerfirmen:

Alcon Pharma GmbH, Apotheker A. Herbert GmbH, Arzneimittel-fabrik Hüls, Atmos Arzneimittelfabrik, B. Braun Melsungen AG, Delalande Arzneimittel GmbH, Dolorgiet Arzneimittel, Endopharm Arzneimittelfabrik GmbH, Hefa-Frenon Arzneimittel, Dr. Kade Pharmazeutische Fabrik GmbH, Kettelhack Riker Pharma GmbH, Krewel-Werke GmbH, Merck AG, Pharm-Allergan Vertrieb GmbH, Plantogran, Produpharm Paul Lappe Jun., Promonta Hamburg, Dr. Rudolf Reiss-Chemische Werke GmbH & Co. KG, Stada Arzneimittel AG, Dr. Thilo & Co. GmbH, Woelm Pharma GmbH & Co.

2. Reagenzien

Folgende Hilfsstoffe, Lösungsmittel und Chemikalien wurden zur Durchführung der Untersuchungen verwendet:

Aceton reinst
Acetonitril für die Chromatographie
Ethanol reinst
Ammoniaklösung etwa 25% reinst
L(+)-Ascorbinsäure reinst
Chloroform zur Analyse
Citronensäure zur Analyse
L-Cystein zur Analyse
Dioxan reinst
Glycerin reinst
Glycin zur Analyse
Harnstoff zur Analyse
Isopropylalkohol zur Analyse
Kaliumbromid für die Spektroskopie
Kaliumchlorid zur Analyse
Methanol für die Chromatographie
Natriumchlorid krist. zur Analyse
Natriumedetat zur Analyse
Natriumpyrosulfit purum
Natronlauge 0,1N
2-Phenyl-buttersäure purum
ortho-Phosphorsäure, min. 85%
PIC-Reagenz B 8
Polyethylenglykol 300 DAB 7
Propylenglykol Ph.Eur.
Salzsäure 0,1N
Stickstoff nachgereinigt

II. Untersuchung zur Thermo- und Photostabilität von Barbitursäurederivaten

1. Durchführung der beschleunigten Haltbarkeitsversuche

Geräte und Materialien

Trockenschrank TV 30u; Fa. Memmert, Schwabach
Enghalsschraubdeckelflaschen, Braunglas (100ml); Glaswerk
Wertheim, Wertheim

Durchführung der Messungen

Zur Untersuchung der Thermostabilität wurden 1%G/V Lösungen der Barbitursäurederivate in Glycin/NaOH-Puffer pH 9,0; I=0,10 hergestellt (102).

Um den Einfluß des pH-Wertes auf die Zersetzung aufzuklären, wurden in Natriumborat/HCl bzw. NaOH-Puffer 0,1%-ige Lösungen bei pH 7,8 bis 10,4 untersucht. Zur Herstellung der Puffer wurde die Ionenstärke durch berechnete Mengen an Natriumchlorid konstant gehalten. Der Einfluß der Ionenstärke wurde bei pH 9,0 in Natriumborat/HCl-Puffer in einem Bereich von 0,1 bis 0,3 untersucht. Die verschiedenen Ionenstärken wurden durch entsprechend zugesetzte Mengen an Natriumchlorid erhalten.

Von den Lösungen wurden jeweils 50ml in zwei 100ml Braunglas- enghalsschraubdeckelflaschen gegeben. Diese wurden gut verschlossen und in Trockenschränken unter Lichtausschluß bei 30,40,50 und 60°C thermisch belastet. Zwei Flaschen mit jeweils 50ml der verschiedenen Lösungen wurden auch unter Lichtausschluß bei 20°C gelagert.

Die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten wurden nach der graphischen sowie rechnerischen Methode ermittelt (Abb.45).

2. Ermittlung des Restgehaltes an unzersetztem Wirkstoff

2.1 Spektralphotometrische Bestimmung

Um eine quantitative Bestimmung von Barbitursäurederivaten neben den Zersetzungsprodukten durchführen zu können, wurde

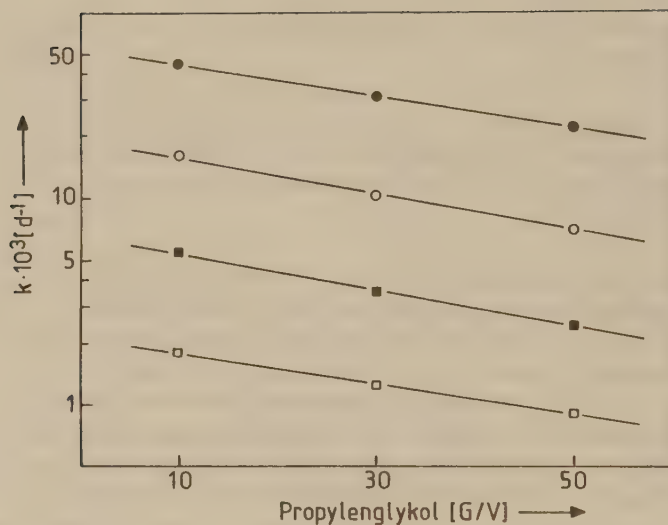


Abb. 45 Beziehung zwischen der Konzentration von Propylenglykol und der Reaktionsgeschwindigkeitskonstante k der Zersetzung von Phenobarbital in Abhängigkeit von der Temperatur (Glycin/NaOH-Puffer pH 9,0; $I = 0,10$)

●- $T = 60^{\circ}\text{C}$

■- $T = 40^{\circ}\text{C}$

○- $T = 50^{\circ}\text{C}$

□- $T = 30^{\circ}\text{C}$

eine differenzspektralphotometrische Methode angewendet (109,110).

Geräte und Materialien

Spektralphotometer PMQ II; Fa. Zeiss, Oberkochen
Quarzküvetten, Schichtdicke 1 cm

Durchführung der Messungen

Die Bestimmung wurde bei Amobarbital bei einer Wellenlänge von 246nm, bei Aprobarbital von 244nm, bei Barbital von 247nm, bei Pentobarbital von 243nm, bei Phenobarbital von 254nm, bei Secbutabarbital von 243nm, bei Thiobutabarbital und bei Thiopenital von 305nm durchgeführt.

Die Probelösung wurde auf eine Konzentration von 0,0015 - 0035% mit 0,1N-Natronlauge bzw. KCl/HCl-Puffer pH 1,5 verdünnt. Die sauer gepufferte Lösung dient als Bezugslösung in der Vergleichsküvette. Den Gehaltsbestimmungen liegen jeweils Dreifachbestimmungen zugrunde.

Die am Anfang der Untersuchung erhaltenen Extinktionen wurden als 100%-Werte zugrunde gelegt und eingetretene Extinktionsabnahmen prozentual errechnet (Abb.46).

2.2 Bewertung der Methode und Bestimmung der Fenlerbreite

Die Differenzmessung hat sich bei kinetischen Untersuchungen von Barbitursäurederivaten bewährt (39,40). Im Unterschied zu Absolutmessungen hat sie den Vorteil, Interferenzsubstanzen zu eliminieren (111). In Gegenwart der verwendeten Hilfsstoffe und in der oben angegebenen Verdünnung erwies sich die Methode als gut geeignet. Für die relative Standardabweichung wurde ein Wert von 0,61% ermittelt.

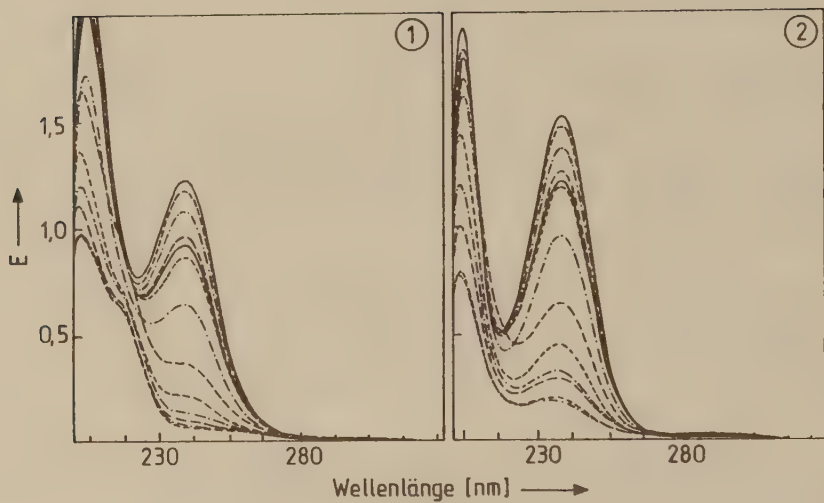


Abb. 46 Extinktionsabnahme des Phenobarbitals (1) und
 Barbitals (2) unter thermischer Belastung bei
 80°C
 (Glycin/NaOH-Puffer pH 9,0; I = 0,10; c = 3 mg%)

3. Chromatographische und infrarotspektroskopische Identifizierung von Zersetzungsprodukten des Phenobarbitals

3.1 Bestimmung der Schmelztemperaturen

Die Bestimmung der Schmelztemperaturen von Phenobarbital und den Zersetzungsprodukten wurde nach Angaben der Ph.Eur. vorgenommen. Die Ergebnisse sind aus Tab.22 zu entnehmen. Die angegebenen Schmelztemperaturen sind Mittelwerte aus jeweils 3 Einzelbestimmungen.

Substanz	Schmelztemperatur (°C)
Phenobarbital	177,2
2-Phenylbuttersäure	40,8
Harnstoff	132,7
Phenylethylacetyl- harnstoff	149,5
Niederschlag	150,0

Tab.22 Schmelztemperaturen von Phenobarbital und Zersetzungsprodukte

3.2 Dünnschichtchromatographische Messungen

Geräte und Materialien

Standard-Trennkammer; Fa.Desaga GmbH, Heidelberg

Desaga Min UVIS; Fa.Desaga GmbH, Heidelberg

DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ 20·20 cm; Fa.Merck AG, Darmstadt

Einmal-Mikropipetten 5µl intra END; Fa.Brand GmbH & Co., Wertheim

Chromatographische Bedingungen

Stationäre Phase: Kieselgel 60 F

Fließmittel: Isopropanol/Chloroform/Ammoniak 25%

45/45/10

Durchführung der Messungen

Die Lösungen wurden punktförmig aufgetragen und bei Kammer-sättigung aufsteigend chromatographiert. Nach einer Laufstrecke von 13 cm wurden die Platten sorgfältig getrocknet und die Chromatogramme mit UV-Licht ($\lambda=254\text{nm}$) detektiert. Die hR_f -Werte wurden berechnet.

3.3 Hochdruckflüssigkeitschromatographische Messungen

Geräte und Materialien

Pumpe: Modell 6000 A; Fa.Waters GmbH, Königstein/Ts
Einspritzblock: Modell U6K; Fa.Waters GmbH, Königstein/Ts
Spritze: Hamilton 25 μ l; Fa.Hamilton
Schreiber/Integrator: Data Module; Fa.Waters GmbH, Königstein/Ts
Detektor: Variabler Wellenlängendetektor Uvidec-100-III; Fa.Jasco, Japan
Vorsäule: Lichrosorb C 18; Fa.Merck AG, Darmstadt
Trennsäule: Stahlsäule Nucleosil 5 C18, Länge 25cm, Außen-/Innendurchmesser 8/4 mm; Fa.Macherey & Nagel, Düren
Ultraschallbad Sonorex RK 510; Fa.Bandelin, Berlin
Thermostat Haake D2; Fa.Haake Mess-Technik GmbH & Co., Karlsruhe

Chromatographische Bedingungen

Stationäre Phase: Nucleosil 5 C18, Partikelgröße 5 μ
Mobile Phase: Acetonitril 25%
0,05m ortho-Phosphorsäure 75%
Durchfluß: 1,5 ml/min
Druck: etwa 3000 psi
Einspritzvolumen: 25 μ l
Wellenlänge: 220 nm
Empfindlichkeit: 0,64 A.U.F.S.
Papiervorschub: 0,5 cm/min
Temperatur: 40°C

Durchführung der Messungen

Thermisch zersetzte Lösungen wurden mit destiliertem und filtriertem Wasser verdünnt und in den Hochdruckflüssigkeitschromatographen eingespritzt. Auftretende Niederschläge wurden mit Hilfe von Membranfiltern abgetrennt, mit Wasser gewaschen und nach Lösung in Ethanol chromatographiert.

Die Zersetzungsprodukte wurden über ihre Kapazitätsfaktoren k' charakterisiert. Diese errechnen sich aus der Retentionszeit und der Totzeit. Letztere wurde durch Injektion von reinem Acetonitril bestimmt (111).

Eine quantitative Erfassung des unzersetzten Phenobarbitals wurde durch die Methode des "externen Standards" durchgeführt. Zur Bestimmung wurde eine Eichkurve mit mindestens 5 Meßpunkten im Meßbereich von 5-20 µg erstellt. Die erhaltenen Werte wurden denen der differenzspektralphotometrischen Methode gegenübergestellt (Tab.23).

Lösungsmittel	Gehalt (%)	
	Differenzspektralphotometrie	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
Propylenglykol 10%	63,86	63,70
Propylenglykol 30%	70,39	72,55
Propylenglykol 50%	84,02	83,09
Glycerin 10%	51,71	52,78
Glycerin 30%	50,10	50,32
Glycerin 50%	62,32	61,15

Tab.23 Vergleichende Untersuchung des Gehalts an unzersetztem Phenobarbital
(T= 20°C, Lagerzeit= 3 Jahre)

3.4 Infrarotspektroskopische Untersuchungen

Geräte und Materialien

Perkin Elmer 257 Grating Infrared Spectrophotometer; Fa.Bodenseewerk Perkin Elmer & Co. GmbH, Überlingen

Schwingmühle mit Achatmahlkammer; Fa.Bodenseewerk Perkin Elmer & Co. GmbH, Überlingen

Durchführung der Messungen

Die durch Filtration isolierten Niederschläge wurden sorgfältig mit Wasser gewaschen und im Vakkumexsiccator getrocknet. Nach Verreibung mit Kaliumbromid wurden sie in eine Spezialform bei hohem Druck zu Tabletten gepreßt und Infrarotspektren aufgenommen (Vorschubgeschwindigkeit: mittel; Spaltbreite: normal).

4. Bestrahlung der Lösungen

Geräte und Materialien

Suntest, Schnellbelichtungsgerät; Fa.Original Hanau Quarzlampengesellschaft mbH, Hanau

Beleuchtungsstärke: 150 kLux

Maximale Prüfguttemperatur: 43°C (bei 23°C Raumtemperatur)

Belichtungsfläche: 490 cm

Untere Bestrahlungsgrenze: 280 nm

Spektralphotometer UV-240 Graphicord; Fa.Shimadzu (Europa) GmbH, Düsseldorf

Quarzküvetten mit Teflonstopfen, Schichtdicke d=10 mm

Durchführung der Bestrahlung

Die Photostabilität von Barbital und Phenobarbital wurde in 3mg%-igen, bei pH 9,90 (Glycin/NaOH-Puffer) gepufferten, Lösungen untersucht. Die Arzneistofflösungen wurden unter Lichtschutzbedingungen hergestellt und in verschließbaren Quarzküvetten bestrahlt. In bestimmten Zeitabständen wurden die Küvetten aus dem Gerät entnommen und nach Abkühlung auf Raumtemperatur UV/VIS-Spektren aufgenommen.

5. Hochdruckflüssigkeitschromatographische Bestimmung von Aprobarbital, Barbital, Phenobarbital und Secbutabarbital in Fertigarzneimitteln

Geräte und Materialien

Siehe C.II.3.3

Chromatographische Bedingungen

Bei dem angewandten Trennverfahren handelt es sich um eine Weiterentwicklung der Bestimmungsmethode nach REHM (112).

Siehe C.II.3.3

Mobile Phase (Tab.24):

1. Acetonitril 25%
0,05m ortho-Phosphorsäure 75%
2. Acetonitril 20%
0,05m ortho-Phosphorsäure 80%
3. Acetonitril 30%
0,05m ortho-Phosphorsäure 70%

Durchführung der Messungen

Für die Herstellung der Prüflösungen wurden jeweils eine Flasche oder Ampulle eingesetzt. Die Lösungen wurden mit destilliertem Wasser verdünnt, sodaß ein Volumen von 10-100µl (2-10µg) in den Flüssigkeitschromatographen eingespritzt und unter den in Punkt C.II.3.3 aufgeführten Bedingungen chromatographiert werden konnte.

Die quantitative Bestimmung der Barbitursäurederivate erfolgte nach der Methode des "externen Standards". Für jede Bestimmung wurde eine Eichkurve mit mindestens 5 Meßpunkten im Meßbereich von 5-10 µg, für die Verfahren mit dem Fließmittelsystem Nr.1 und 2, sowie im Meßbereich von 1-3 µg für das Verfahren mit dem Fließmittelsystem Nr.3, erstellt. Die resultierenden Eichgeraden weisen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,9997 - 0,9998$ auf.

Den Ergebnissen der Untersuchungen liegen Dreifachbestimmungen zugrunde.

Präparat	Barbitursäurederivat	Begleitstoffe	Fließmittel
A	Barbital-Na	Glyceroltrinitrat solutum, äthanolisch-wässriger Auszug aus Radix Valerianae, Herba Adonidis	1
B	Barbital-Na	Herba Adonidis vernalis, Radix Valerianae	1
C	Barbital	DAB Extrakte: Melissenblätter, Baldrian-Wurzel, Angelicawurzel, Passionsblumen, Ericakraut, Natriummonohydrogenphosphat	2
D	Barbital-Na	Phenazon	2
E	Phenobarbital	Extr.Belladonnae sicc., Extr.Secal. corn.fld., Extr.Crataegi e flor. et fruct. Aur.met.08	1
F	Phenobarbital	Nitroglycerinum, Bromisoval, Extr. Strob.Humuli Lupuli, Ol.Menthae pip.	3
G	Phenobarbital-Na	Acetylilin-piperazin	3
H	Phenobarbital-Na	Natrium-dexamethason-m-sulfobenzoat, Papaverin-HCl, Proxiphyllin	1
I	Barbital-Na	Kaliumbromid, Natriumbromid, Phenazon, Natriumhydrogenphosphat, Extr.Valerian. fluid., Extr.Lupul.fluid., Extr.Colae fluid., Extr.Gentian.fluid., Glucose-Monohydrat	1
K	Phenobarbital	Procain-HCl, Atropinsulfat, Nicotinsäure	3
L	Barbital-Na	Phenazon, Diprophyllin, Chlorophyllin, g-Strophantin	2
M	Phenobarbital	Pipenzolatbromid	1
N	Phenobarbital	-----	1
O	Phenobarbital	Procain-HCl, Atropinsulfat, Nicotinsäure, Hydroxycobalamin	3
P	Phenobarbital	Papaverin, Atropinsulfat, Tinct. Fruct.Cardui Mariae	1
Q	Phenobarbital	Bromisoval, Extr.Strob.Humuli Lupuli, Ol.Menthae pip.	3
R	Phenobarbital	Pipenzolatbromid	1
1	Phenobarbital Barbital	Kaliumbromid, Natriumbromid, Strontiumbromid, Strontiumisovalerianat, Auszüge aus Humulus Lupulus, Passiflora incarnata, Viscum album	1
2	Phenobarbital-Na Barbital-Na	Phenazon, Extr.Rad.Valerianae sicc., Extr.Belladonnae, Extr.Herba Adonidis spir. sicc., Tinctura Visci albi, Saccharose, Glukose	1
3	Aprobarbital Barbital	-----	1
4	Secbutabarbital-Na Aprobarbital-Na	Baldrianfluidextrakt	1

Tab.24 Anwendbarkeit verschiedener Fließmittelsysteme zur hochdruck-flüssigkeitschromatographischen Trennung von Barbitursäurederivaten und begleitenden Wirkstoffe in handelsüblichen Liquida

Die Reproduzierbarkeit der Analysenmethode wurde durch zehnmaliges Einspritzen von Standardlösungen für jedes Trennsystem überprüft. Es ergaben sich relative Standardabweichungen für Aprobarbital von 1,22%, für Secbutabarbital von 1,10%, für Barbital von 1,27% und für Phenobarbital von 1,04%.

Durch eine Untersuchung der in Fertigarzneimitteln vorkommenden Barbituratkombinationen konnte eine gute Trennung dieser sichergestellt werden (Abb.47).

Unter den beschriebenen Untersuchungsbedingungen wurden Chromatogramme wie in Abb.48 dargestellt erhalten. Phenobarbital weist eine Retentionszeit von 6-7 Minuten, Barbital dagegen von 3 - 4 Minuten auf.

III. Untersuchung zur Thermo- und Photostabilität von Adrenalin

1. Durchführung der beschleunigten Haltbarkeitsversuche

Geräte und Materialien

Trockenschränke BVW40, TV50U, B40; Fa.Memmert, Schwabach
Braunglasampullen 5 ml; Fa.Oson-Glaswarenfabrik & Export,
Volkach-Main

Stickstoff nachgereinigt; Fa.Linde AG, Höllriegelskreuth
Destilliergerät Muldestor; Fa.Wagner & Munz, München

Durchführung der Messungen

Eine Arzneistoffkonzentration von 0,1%G/V wurde bei den Untersuchungen verwendet. Die Lösungen wurden mit Natriumcitrat/HCl-Puffer pH 3,5, I=0,14 hergestellt und unmittelbar danach in 5 ml-Braunglas- bzw. Weißglasampullen eingefüllt.

Um den Einfluß des pH-Wertes zu untersuchen wurde Adrenalin in gepufferter Lösung pH 2,5 bis pH 4,5, I=0,14 hergestellt.

Zur Untersuchung des Einflusses der Ionenstärke auf die Zersetzung wurden gepufferte Lösungen auf unterschiedliche Ionenstärken mit einer errechneten Menge Natriumchlorid eingestellt.

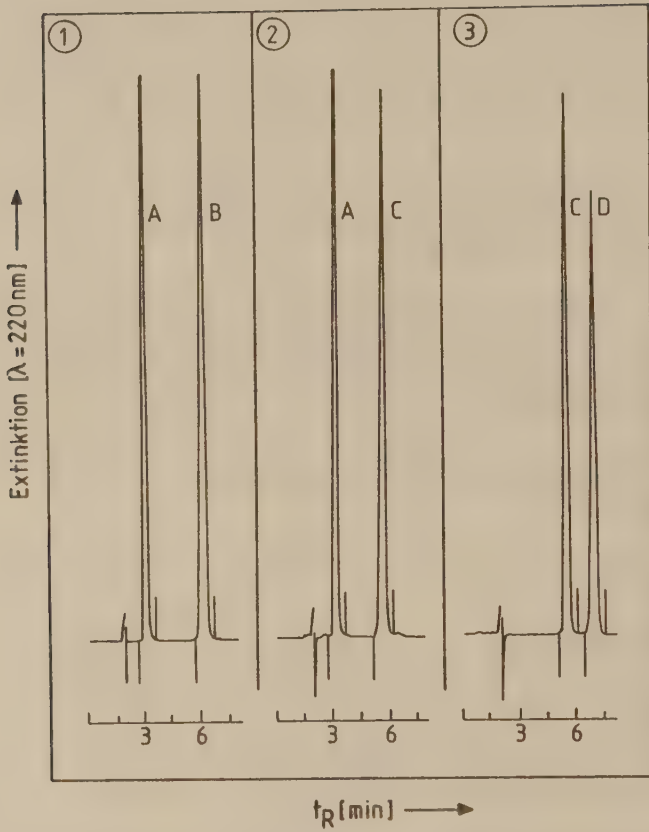


Abb. 47 Hochdruckflüssigkeitschromatographische Trennung von Barbitursäurederivaten (chromatographische Parameter siehe C.II.5.)

- ① A: Barbital
B: Phenobarbital
- ② A: Barbital
C: Aprobarbital
- ③ C: Aprobarbital
D: Secbutabarbital

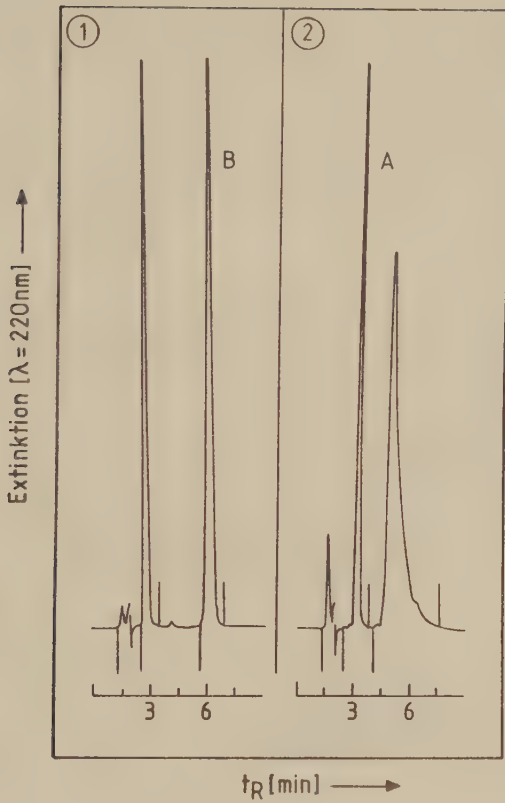


Abb. 48 Hochdruckflüssigkeitschromatographische Bestimmung von Barbitursäurederivaten aus handelsüblichen Liquida (chromatographische Parameter siehe C.II.5.)

① Präparat M
B: Phenobarbital

② Präparat A
A: Barbital

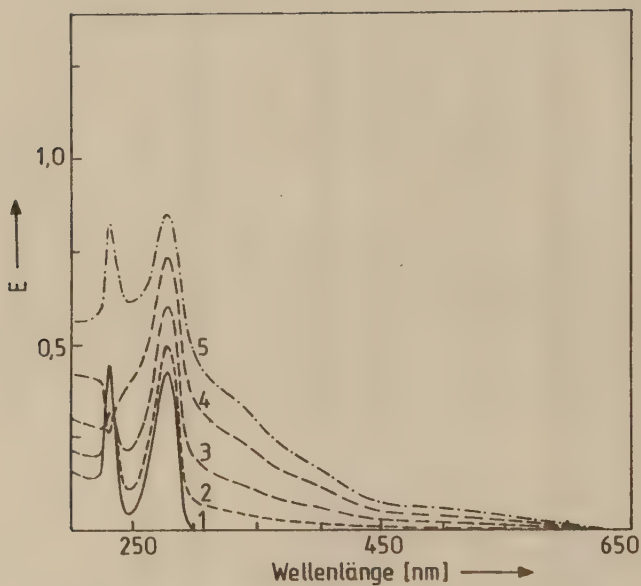


Abb. 49 Spektrale Veränderungen des Adrenalins
unter thermischer Belastung
(Natriumcitrat/HCl-Puffer pH 3,5; $I = 0,14$;
 $c = 5 \text{ mg\%}$; $T = 80^{\circ}\text{C}$; unbegast)

Lagerzeit: 1 = 0 h 4 = 16,5 h
 2 = 5,0 h 5 = 22,5 h
 3 = 10,5 h

Der Einfluß einer Begasung wurde mit Stickstoff als Tauchbegasung in Schräglage der Stammlösungen sowie der leeren bzw. gefüllten 5 ml-Ampullen untersucht.

Die Lösungen wurden unter Lichtschutzbedingungen und Verwendung von destilliertem Wasser aus einer Quarzapparatur hergestellt. Die 5 ml-Ampullen wurden in Trockenschränken unter Lichtausschluß bei 30°C, 40°C, 50°C und 60°C thermisch belastet. Zur Durchführung der Stabilisierungsversuche wurden die Lösungen bei 50°C gelagert.

2. Ermittlung des Restgehaltes an unzersetztem Adrenalin durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie

Bei Adrenalin kann keine direkte photometrische Bestimmung des Wirkstoffes in der zersetzten Lösung durchgeführt werden, da die Adrenalin-Zersetzungsprodukte bei der für die Messung geeigneten Wellenlänge eine Eigenabsorption aufweisen (Abb. 49). In der vorliegenden Untersuchung wurde aus diesem Grund eine hochdruckflüssigkeitschromatographische Bestimmung verwendet.

Geräte und Materialien

Pumpe: Modell M 6000 A; Fa. Waters GmbH, Königstein/Ts

Einspritzblock: Modell U6K; Fa. Waters GmbH, Königstein/Ts

Spritze: Hamilton 25 µl; Fa. Hamilton, Darmstadt

Schreiber/Integrator: Data Module; Fa. Waters GmbH, Königstein/Ts

Vorsäule: RCSS Guard-Pak C 18; Fa. Waters GmbH, Königstein/Ts

Trennsäule: Radial Pak C 18, Innendurchmesser 8 mm, Länge 10 cm, Fa. Waters GmbH, Königstein/Ts

Säulenhalter: Modell RCM 100; Fa. Waters GmbH, Königstein/Ts

Detektor: Variabler Wellenlängendetektor Uvidec-100-III; Fa. Jasco, Japan

Ultraschallbad Sonorex RK 510; Fa. Bandelin, Berlin

PIC-Reagenz B-8; Fa. Waters GmbH, Königstein/Ts

Cellulosenitrat-Membranfilter, 0,2 µm; Fa. Sartorius, Göttingen

PTFE-Membranfilter, 0,5 µm, Typ FH; Fa. Millipore, Bedford Massachusetts, USA

Chromatographische Bedingungen

Bei den angewendeten Trennverfahren handelt es sich um eine Weiterentwicklung verschiedener Untersuchungsmethoden (113, 114, 115).

Stationäre Phase: Rad Pak C 18, Partikelgröße 5 μ

Mobile Phase: Wasser 80T/Methanol 20T, PIC-Reagenz B-8,
mit Phosphorsäure auf pH 2,0 eingestellt

Durchfluß: 1,5- 2,5 ml/min

Druck: etwa 2000 psi

Einspritzvolumen: 25 μ l

Wellenlänge: 280 nm

Empfindlichkeit: 0,04 A.U.F.S.

Papiervorschub: 0,5 cm/min

Durchführung der Messungen

Zur Herstellung des Laufmittels wurde destilliertes Wasser über ein Cellulosenitrat-, die organische Phase über ein PTFE-Membranfilter filtriert. Nach Vereinigung der Phasen wurde 15 Minuten lang durch Ultraschall entgast.

Für die Herstellung einer Prüflösung wurde jeweils eine Ampulle eingesetzt. Die Lösungen wurden mit destilliertem Wasser verdünnt, jeweils 25 μ l eingespritzt und unter den oben aufgeführten Bedingungen chromatographiert.

Die Bestimmung an unzersetztem Adrenalin erfolgte nach der Methode des "externen Standards". Jede quantitative Bestimmung wurde durch Erstellung einer neuen Eichkurve mit mindestens 5 Meßpunkten im Meßbereich von 1,5-4 μ g durchgeführt. Nach Regressionsrechnung ergaben sich Geraden mit Korrelationskoeffizienten $r = 0,9996-0,9997$.

Den Ergebnissen liegen jeweils Dreifachbestimmungen zugrunde. Unter den beschriebenen Untersuchungsbedingungen wurden Chromatogramme wie in Abb.50 dargestellt erhalten. Adrenalin weist eine Retentionszeit von 4-5 Minuten auf.

Durch eine Untersuchung der Lösungen mit Zusätzen von Redoxstabilisatoren bzw. Komplexbildnern konnte sichergestellt

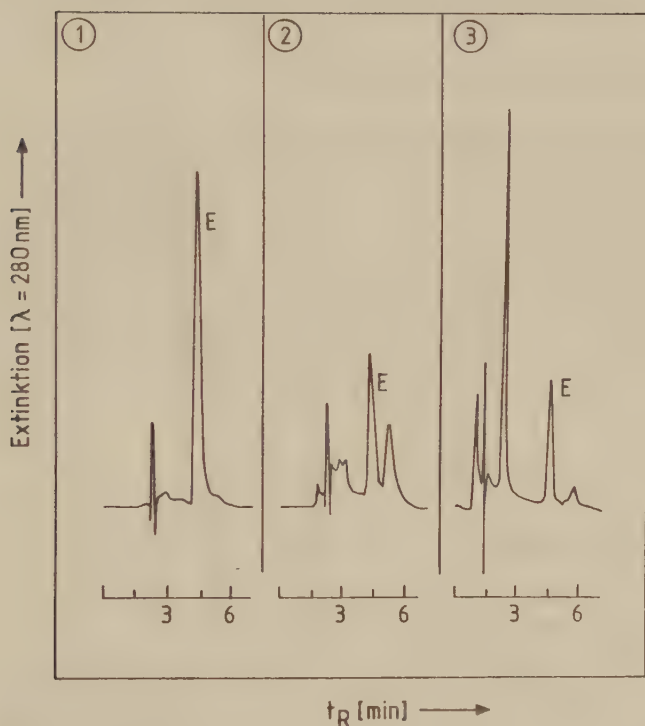


Abb. 50 Hochdruckflüssigkeitschromatographischer Nachweis von Adrenalin (E) neben Zersetzungsprodukten in Abhängigkeit von unterschiedlichen Belastungsfaktoren (chromatographische Parameter siehe C.III.2.)

- ① Adrenalin, unbestrahlt nach Suntest-Belastung 11 h (farblos)
- ② Adrenalin, nach Suntest-Belastung 11 h (braun)
- ③ Adrenalin, nach thermischer Belastung bei 4°C 20 d (rot)

werden, daß durch die verwendeten Stabilisatoren auch während des Zersetzungsablaufes keine Stoffe mit der Retentionszeit von Adrenalin entstehen (Abb.51).

Bestimmung der Fehlerbreite der Methode

Die hochdruckflüssigkeitschromatographische Methode zur Bestimmung von Adrenalin erwies sich als stabilitätsspezifisch. Der Variationskoeffizient VK, ermittelt mit Hilfe statistischer Methoden beträgt 1,6%. Aus Tabellen die eine Relation zwischen Analysenzahl und Variationskoeffizient erstellen, kann die statistisch signifikante Abweichung vom Sollwert bestimmt werden. Bei der Dreifachanalyse und einem Variationskoeffizienten von 1,6% kann eine Gehaltsabnahme von 4,0% als statistisch signifikant angesehen werden (Tab.25).

3. Bestrahlung der Lösungen

Geräte und Materialien

Siehe C.II.4.

Durchführung der Bestrahlungen

Wäßrige bei pH 3,5 gepufferte (Natriumcitrat/HCl-Puffer) Adrenalin-Lösungen in einer Konzentration von 0,005% wurden unter Lichtschutzbedingungen hergestellt und in verschließbare Quarzküvetten eingefüllt. In bestimmten Zeitabständen wurden die Küvetten aus dem Schnellbelichtungsgerät entnommen und nach Abkühlung auf Raumtemperatur UV/VIS-Spektren aufgenommen. Gleichzeitig wurde durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie der Gehalt an unzersetztem Adrenalin bestimmt (Siehe C.III.2.).

An einem unter Lichtabschluß gelagerten Referenzmuster der bestrahlten Lösung wurde durch mehrfaches Messen sichergestellt, daß keine thermischen Veränderungen des Wirkstoffes aufgetreten waren.

Gepufferte, 0,1%-ige (Natriumcitrat/HCl-Puffer pH 3,5) Adrenalin-Lösungen wurden unmittelbar nach der Herstellung zu je

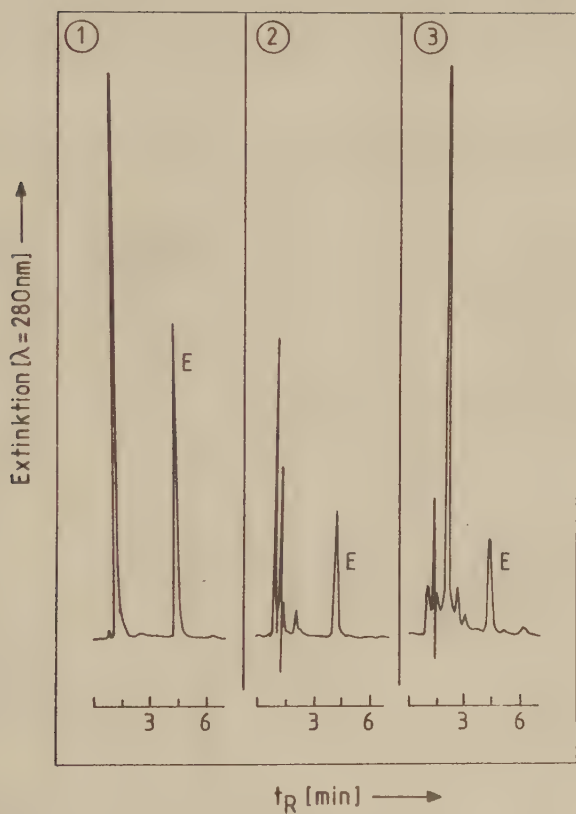


Abb. 51 Hochdruckflüssigkeitschromatographischer Nachweis von Adrenalin (E) in Anwesenheit von Stabilisatoren
(chromatographische Parameter siehe C.III.2.)

- ① Natriumpyrosulfit (zersetzte Lösung)
- ② Ascorbinsäure (zersetzte Lösung)
- ③ Natriumedetat (zersetzte Lösung)

x_i [mg]	$x_i - \bar{x}$	$(x_i - \bar{x})^2$
101,3	+ 0,1	0,01
103,0	+ 1,8	3,24
102,8	+ 1,6	2,56
101,0	- 0,2	0,04
98,9	- 2,3	5,29
102,6	+ 1,4	1,96
101,4	+ 0,2	0,04
98,8	- 2,4	5,76
99,8	- 1,4	1,96
102,6	+ 1,4	1,96
$\sum x_i = 1012,2$	$\sum x_i - \bar{x} = 12,8$	$\sum (x_i - \bar{x})^2 = 22,8$

Tab. 25 Untersuchung der Fehlerbreite der hochdruck-flüssigkeitschromatographischen Bestimmungsmethode von Adrenalin

Durchschnittswert	$\bar{x} = 101,22$
Maximale Abweichung	+ 1,78%
	- 2,37%
Durchschnittliche Abweichung	1,26%
Standardabweichung	$s = 1,59$
Relative Standardabweichung (Variationskoeffizient)	$s_{rel} = 1,6 \%$

5 ml in Weiß- und Braunglasampullen eingefüllt. Diese wurden bei diffusem Tageslicht sowie im Schnellbelichtungsgerät gelagert. Nach bestimmten Zeitabständen wurde der Gehalt an unzersetztem Arzneistoff bestimmt (Siehe C.III.2.).

4. Hochdruckflüssigkeitschromatographische Bestimmung von Adrenalin in Fertigarzneimitteln

Geräte und Materialien

Pumpe: Modell M 6000 A; Fa.Waters GmbH, Königstein/Ts

Steuerungseinheit: System Controller; Fa.Waters GmbH,
Königstein/Ts

Probeneinspritzsystem: Wisp 710 B; Fa.Waters GmbH, Königstein/Ts

Schreiber/Integrator: Data Module; Fa.Waters GmbH, Königstein/Ts

Vorsäule: RCSS Guard-Pak C 18; Fa.Waters GmbH, Königstein/Ts

Trennsäule: Radial Pak C 18, Innendurchmesser 8 mm, Länge
10 cm Fa.Waters GmbH, Königstein/Ts

Säulenhalter: Modell RCM 100; Fa.Waters GmbH, Königstein/Ts

Detektor: Absorbance Detektor Modell 441, $\lambda = 280 \text{ nm}$; Fa.Wa-
ters GmbH, Königstein

Ultraschallbad Sonorex RK 510; Fa.Bandelin, Berlin

Cellulosenitrat-Membranfilter, $0,2 \mu\text{m}$; Fa.Sartorius, Göttingen

PTFE-Membranfilter, $0,5 \mu\text{m}$, Typ FH; Fa.Millipore, Bedford Mas-
sachusetts, USA

PIC-Reagenz B-8; Fa.Waters GmbH, Königstein/Ts

Chromatographische Bedingungen

Siehe C.III.2.

Durchführung der Messung

Die wäßrige Phase des Fließmittels wurde über ein Cellulosenitrat-Membranfilter, die organische Phase über ein PTFE-Membranfilter filtriert. Nach Vereinigung der Phasen wurde 30 Minuten im Ultraschallbad entgast. Für die Herstellung der Prüflösungen wurden jeweils eine Flasche oder Ampulle eingesetzt.

Die Lösungen wurden mit destilliertem Wasser verdünnt, jeweils $25\text{--}75 \mu\text{l}$ in den Flüssigkeitschromatographen eingespritzt und unter oben aufgeführten Bedingungen chromatographiert.

Die quantitative Erfassung von Adrenalin erfolgte nach der Methode des "externen Standards". Jede Bestimmung wurde durch Erstellung einer neuen Eichkurve mit mindestens 5 Meßpunkten im Meßbereich von 1,5-2 µg durchgeführt und unter den in Punkt C.III.2. aufgeführten Bedingungen chromatographiert. Den Ergebnissen liegen Dreifachbestimmungen zugrunde. Die Reproduzierbarkeit der Verfahren wurde durch zehnmalige Injektion von Standardlösungen überprüft. Es ergab sich eine relative Standardabweichung von 1,6%.

Unter den beschriebenen Untersuchungsbedingungen wurden Chromatogramme wie in Abb. 52 dargestellt erhalten. Adrenalin weist eine Retentionszeit von 4-5 Minuten auf.

IV. Spezielle Untersuchungen

1. Bestimmung der Dielektrizitätskonstanten

Geräte und Materialien

Dekameter Type DK 03 Nr.99 EE 01; Fa.WTW, Weilheim/Oberbayern
Meßzelle Type MFL 3S Nr.4671, Bereich = 21 bis 90, Frequenz: 1,8 MHz; Fa.WTW, Weilheim/Oberbayern
Thermostat: LAUDA Ultra-Thermostat Typ NB D8/25 Nr.31690,
Meßgeräte-Werk Lauda, Lauda

Erstellen der Eichkurve

Als Eichflüssigkeit wurden binäre Gemische aus Dioxan und Wasser verwendet (0, 10, 20, 30, 40, 50 und 60% G/V Dioxan). Die Gemische wurden stets frisch angesetzt um eine DK-Erhöhung durch Lagerung zu vermeiden. Es wurde entmineralisiertes Wasser zur Herstellung der Gemische verwendet.

Die Messung erfolgte nach einer Thermostatierung (15 Min) der Gemische in der Meßzelle auf eine Temperatur von 20°C. Zur Reinigung der Meßzelle wurde Aceton verwendet.

Die Dielektrizitätskonstanten bei 20°C für die verschiedenen Gemische sind aus der Literatur entnommen worden. Die graphi-

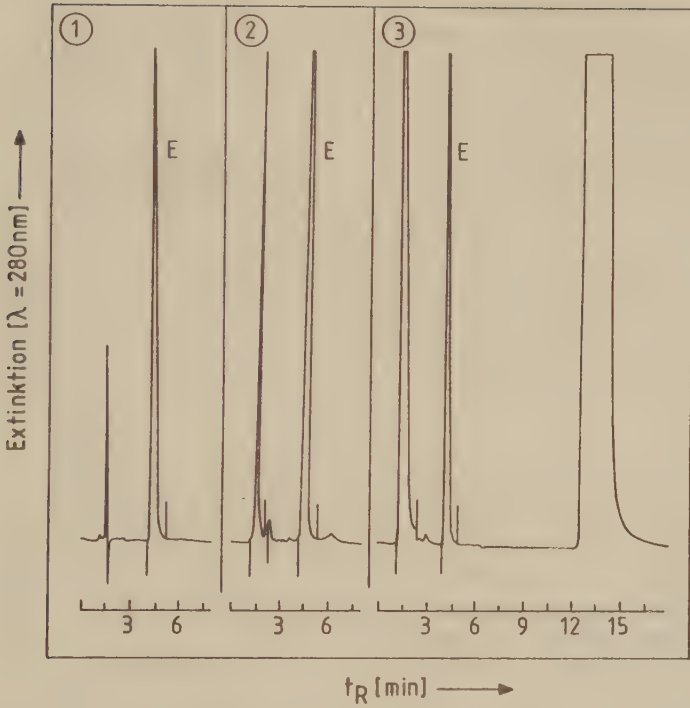


Abb. 52 Hochdruckflüssigkeitschromatographische Bestimmung von Adrenalin (E) aus handelsüblichen Lösungen (chromatographische Parameter siehe C.III.2.)

- ① Präparat A
- ② Präparat E
- ③ Präparat M

sche Darstellung der Dielektrizitätskonstanten der Gemische gegen die entsprechenden erhaltenen Skalenteile liefert die Eichgerade (116).

Durchführung der Messungen

Die frisch hergestellten Lösungen wurden stets auf die entsprechende Temperatur thermostatisiert bevor die Messung erfolgte (15 Minuten in der Meßzelle) um einen Einfluß der Temperatur zu vermeiden (Abb.53)(Tab.26).

Die relativen Standardabweichungen der Messungen liegen im Bereich der Fehlergrenze der Methode (0,3-0,5%)(Tab.27)(117).

Lösungsmittel	Anteil			
	10%	30%	50%	100%
	Dielektrizitätskonstante			
Wasser	-	-	-	80,2
Ethanol	75,8	68,0	59,2	28,9
Glycerin	78,3	74,1	68,7	44,7
Propylenglykol	77,6	68,9	59,8	30,7
Polyethylenglykol 300	76,8	67,1	56,4	n.m.
Ethanol 10%/Polyethylen- glykol 300 30%	63,1			
Ethanol 10%/Glycerin 30%	72,3			
Ethanol 10%/Propylen- glykol 30%	65,9			
Ethanol 10%/Propylen- glykol 30%/Polyethylen- glykol 300 10%	60,7			

Tab. 26 Dielektrizitätskonstanten von Wasser, Ethanol, Glycerin, Propylenglykol und Polyethylenglykol 300, beziehungsweise ihrer Mischungen
(T = 20°C, G/V)

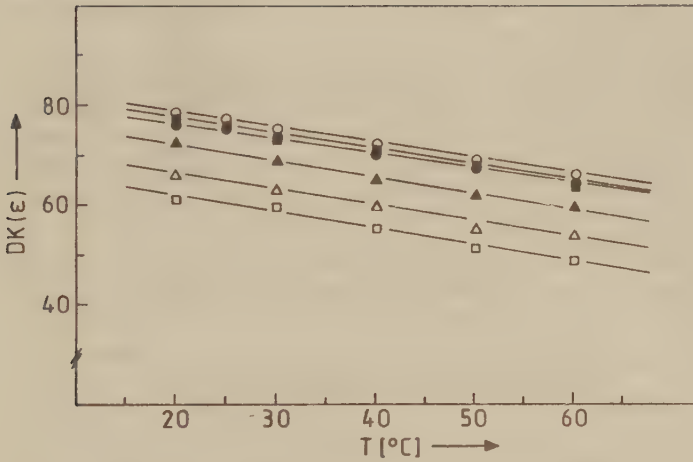


Abb. 53 Abhängigkeit der Dielektrizitätskonstante von der Temperatur bei verschiedenen Lösungsmittelgemischen

- Glycerin 10% G/V
- Propylenglykol 10% G/V
- Ethanol 10% V/V
- ▲- Ethanol 10% V/V / Glycerin 30% G/V
- △- Ethanol 10% V/V / Propylenglykol 30% G/V
- Ethanol 10% V/V / Propylenglykol 30% G/V / Polyethylenglykol 300 10% G/V

n	x_i [ε]	$x_i - \bar{x}$	$(x_i - \bar{x})^2$
1	80,23	0,01	0,0001
2	80,22	0,00	0,00
3	80,22	0,00	0,00
4	80,17	-0,05	0,0025
5	80,21	-0,01	0,0001
6	80,28	0,06	0,0036
7	80,23	0,01	0,0001
8	80,17	-0,05	0,0025
9	80,16	-0,06	0,0036
10	80,26	0,04	0,0016
	$x_i = 802,2$	$\sum x_i - \bar{x} =$ 0,29	$\sum (x_i - \bar{x})^2 =$ 0,0141

Tab. 27 Untersuchungen der Fehlerbreite der Bestimmung der Dielektrizitätskonstanten von Wasser

Durchschnittswert	$\bar{x} = 80,22$
Maximale Abweichung	+ 0,075% - 0,075%
Durchschnittliche Abweichung	$\delta = 0,036\%$
Standardabweichung	$s = \pm \sqrt{\frac{(x_i - \bar{x})^2}{n-1}} = 0,039$
Relative Standardabweichung	$s_{rel} = \frac{s \cdot 100}{\bar{x}} = 0,43\%$

D. Z u s a m m e n f a s s u n g

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit dem Einfluß hydrophiler Lösungsmittel auf die hydrolytische sowie oxidative Instabilität von Arzneistoffen am Beispiel von acht Barbitursäurederivaten Amobarbital, Aprobarbital, Barbital, Pentobarbital, Phenobarbital, Secbutabarbital, Thiopental, Thiobutabarbital und des Adrenalin.

In diesem Zusammenhang wurden Fragen der Thermostabilität spektralphotometrisch bzw. mit Hilfe einer stabilitätsspezifischen hochdruckflüssigkeitschromatographischen Methode untersucht. Fragen der Photostabilität wurden bei Adrenalin, Barbital und Phenobarbital abgeklärt.

Die Untersuchung der Stabilität von 21 Barbitursäure- sowie von 13 Adrenalin-Fertigarzneimitteln erfolgte durch hochdruckflüssigkeitschromatographische Bestimmung.

Im wesentlichen ergaben sich folgende Befunde:

1. Bei thermischer Belastung von Barbiturat-Lösungen beträgt der Haltbarkeitsgrenzwert einer 10%-igen Zersetzung ($t_{90\%}$) bei Raumtemperatur für Barbital-Lösungen 67 Tage. Das entspricht einer Reaktionsgeschwindigkeitskonstante von $1,6 \cdot 10^{-4} (\text{d}^{-1})$ bei einer Reaktion pseudoerster Ordnung. Die $t_{90\%}$ des Aprobarbitals erniedrigt sich bei Temperaturerhöhung von 40°C auf 50°C um das 2,8-fache. Barbitursäurederivate mit Phenylsubstituenten am C₅ oder kurzen aliphatischen Seitenketten sind im allgemeinen instabiler als solche mit langen aliphatischen Substituenten. Durch chromatographische und spektroskopische Methoden wurde Phenylethylacetylharnstoff als Hauptprodukt der hydrolytischen Zersetzung des Phenobarbitals bei thermischer Belastung nachgewiesen.
2. Bei Untersuchung der Stabilität von Amobarbital-, Barbital- und Phenobarbital-Lösungen in Abhängigkeit vom pH-

Wert zeigte sich, daß deren Lösungen zwischen pH 8,0 und 9,5 eine geringere Zersetzungsgeschwindigkeit aufweisen, als bei höheren pH-Werten. Bei einem pH-Wert von 10,5 läuft die Thermodegradation von Amobarbital viermal schneller ab als bei pH 7,5.

Konzentration, Ionenstärke und Puffersubstanzen beeinflussen nicht die Zersetzungsgeschwindigkeit der Barbitursäurederivate.

3. Im Gegensatz zu Angaben der Literatur liegt bei den untersuchten Barbitursäurederivaten Barbital und Phenobarbital keine Photoinstabilität vor. Nach Xenonlichtbelastung können keine lichtinduzierten Zersetzungen nachgewiesen werden.
4. Durch hydrophile nichtwäßrige Lösungsmittel wie Ethanol, Glycerin oder Propylenglykol wird eine Verbesserung der Haltbarkeit von Lösungen der Barbitursäurederivate erreicht. Ethanol weist den besten, Glycerin den geringsten Stabilisierungseffekt auf. Die Haltbarkeit einer wäßrigen Phenobarbital-Lösung ($t_{90\%}$ =107 Tage) wird durch 50% Ethanol um das 6,7-fache auf 712 Tage erhöht, durch 50% Glycerin nur um das 2,6-fache auf 273 Tage. Es kann nachgewiesen werden, daß die Wirksamkeit der einzelnen Alkohole in der Reihenfolge Ethanol > Propylenglykol > Glycerin abnimmt.

Die Stabilität der untersuchten Barbitursäurederivate nimmt mit steigender Konzentration der hydrophilen nichtwäßrigen Lösungsmittel zu. So verlängert sich die $t_{50\%}$ des Phenobarbitals beim Wechsel des Lösungsmittelzusatzes von Propylenglykol 10% auf 50% um das 3,3-fache auf 11,6 Jahre.

5. Kombinationen von hydrophilen Lösungsmitteln bewirken keine Stabilitätsverbesserungen, welche diejenigen der besten Lösungsmittel erreichen. Werden 50% des Wasseranteils durch Ethanol oder Propylenglykol ersetzt, so führt dies

zu größeren Verminderungen der Hydrolysegeschwindigkeit als 50% einer Kombination von Ethanol/Propylen glykol/Polyethylenglykol. Die Halbwertszeit der Phenobarbital-Hydrolyse beträgt in Gegenwart von 50% Propylen glykol 11,6 Jahre. Bei einer Kombination von Ethanol/Propylen glykol/Polyethylenglykol ist hingegen nur eine Halbwertszeit von 8,7 Jahren zu beobachten.

6. Die Zersetzungsgeschwindigkeit von Barbita- und Phenobarbital-Lösungen steigt mit einer Erhöhung der Dielektrizitätskonstanten des Lösungsmediums an. Bei DK-Werten von 80,2 beträgt die Halbwertszeit $t_{50\%}$ der Phenobarbital-Hydrolyse 2,0 Jahre. Durch Senkung des DK-Wertes des Lösungsmittelgemisches auf 59,8 konnte die Halbwertszeit $t_{50\%}$ bis auf 11,6 Jahre verlängert werden. Die stärkste Verminderung der DK-Werte der verwendeten Lösungsmittelgemische wurde durch Zusatz von 50% Ethanol erzielt.

Eine lineare Abhängigkeit zwischen dem Logarithmus der Geschwindigkeitskonstanten und dem reziproken Wert der Dielektrizitätskonstanten wurde im Falle von Barbita- und Phenobarbital bis zu DK-Werten von 55 beobachtet. Bei DK-Werte < 55 wurde eine Abflachung der Kurve festgestellt, sodaß weitere Senkungen der Dielektrizitätskonstanten nur noch geringfügige Verzögerungen der Hydrolysegeschwindigkeit erbringen.

7. Die Überprüfung des Gehaltes von handelsüblichen Barbiturat-Lösungen zeigte, daß die pharmazeutische Qualität dieser Zubereitungen in den letzten Jahren deutlich verbessert wurde. Von den untersuchten Lösungen wies lediglich ein Präparat eine Zersetzung $> 10\%$ auf. Bei 5 von 21 Zubereitungen wurde ein Gehalt von $> 10\%$ infolge von Stabilitätszuschlägen gefunden.
8. Temperatur und pH-Wert nehmen erheblichen Einfluß auf die Zersetzungsgeschwindigkeit von Adrenalin. Bei thermischer Belastung von unbegasteten Adrenalin-Lösungen wird bei 40°C

eine Zersetzung von 10% nach 31 Tagen erreicht, bei 60°C dagegen schon nach 4 Tagen.

Eine Erhöhung des pH-Wertes von 2,5 auf 4,5 bewirkt nach 200 Tagen bei 30°C gelagerten unbegasten Lösungen eine Verdoppelung der Zersetzung von 5% auf 10%.

Ein Einfluß der Ionenstärke auf die Zersetzungsgeschwindigkeit von Adrenalin konnte nicht beobachtet werden.

Eine Stabilitätsvoraussage war nicht möglich, da die Arrhenius-Beziehung wegen der Übergänge der Reaktionsordnungen der Zersetzung über einen größeren Temperaturbereich keine Gültigkeit besitzt.

Bei Adrenalin tritt eine rasche oxidative Zersetzung durch den Einfluß von Tageslicht und Xenonbestrahlung ein. Nach 5 stündiger Xenonlichtbelastung waren 26% des Adrenalins abgebaut.

9. Adrenalin läßt sich durch hydrophile nichtwäßrige Lösungsmittel nicht stabilisieren. In Gegenwart von Glycerin wird die Haltbarkeit wäßriger Adrenalin-Lösungen nur geringfügig verbessert. Zusätze von Ethanol verschlechtern sogar die Stabilität von 0,1%-igen Adrenalin-Lösungen. Durch Propylenglykol war weder eine Beschleunigung noch eine Verlangsamung der Zersetzung zu beobachten. Eine Zersetzung von 10% wird in unbegasten Lösungen mit Zusatz von 10% Glycerin in 22 Tagen bei 50°C erreicht.

10. Bei pH 3,5, 50°C wird der oxidative Abbau des Adrenalins in unbegasten Lösungen durch Redoxstabilisatoren wie Ascorbinsäure verlangsamt. Cystein besitzt im Gegensatz zu Ascorbinsäure keinen Stabilisierungseffekt. Eine Zersetzung von 39% war bereits nach 92 Tagen in Lösungen mit Cystein zu beobachten, dagegen waren bei Ascorbinsäurezusatz 88% des Wirkstoffes noch vorhanden. Natriumpyrosulfit verhindert das Auftreten von Verfärbungen, verbessert jedoch nur geringfügig die Haltbarkeit von unbegasten Lösungen. Nach 92 Tagen war eine Zersetzung von 26% zu beobachten.

Keine Stabilisierung konnte durch Redoxstabilisatoren bei stickstoffbegasten Lösungen erzielt werden. Nach 190 Tagen waren bei 50°C gelagerten Lösungen noch etwa 58% Adrenalin enthalten. Lösungen ohne Redoxstabilisatorzusatz wiesen nach 180 Tagen noch einen Gehalt von 94% auf.

11. Ein geringerer Abbau des Adrenalins tritt bei Zusatz einer Kombination von Natriumedetat und Natriumpyrosulfit ein.

Die Inertbegasung mit Stickstoff besitzt von allen untersuchten Maßnahmen den besten Stabilisierungseffekt.

12. Die Überprüfung des Gehaltes von handelsüblichen Adrenalin-Lösungen zeigte, daß 3 von 13 Zubereitungen einen Wirkstoffgehalt < 90% aufwiesen. Eine Beziehung zwischen den pH-Werten, der Art der Behälter und der Stabilität der Lösungen konnte nicht festgestellt werden.

E. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- (1) MOLLICA, J.A., S. AHUJA und J. COHEN
J. Pharm. Sci. 67, 443 (1978)
- (2) PERLIA, X.
Pharm. Acta Helv. 42, 265 (1967)
- (3) SCHUMACHER, P.
Pharm. Ztg. 9, 321 (1974)
- (4) STRICKER, H.
Pharm. Ind. 37, 182 (1975)
- (5) GRASER, M.
Pharmazie in unserer Zeit 1, 21 (1972)
- (6) THOMA, K.
Arzneimittelstabilität, Werbe- und Vertriebsgesellschaft Deutscher Apotheker mbH, Frankfurt am Main 1978
- (7) CONNORS, K.A., G. AMIDON und L. KENNON
Chemical Stability of Pharmaceuticals, John Wiley & Sons, New York-Chichester-Brisbane-Toronto 1979
- (8) MÜLLER, F. und P. SPEISER
Pharm. Acta Helv. 40, 449 (1965)
- (9) LINTNER, C.J.
in Cooper, M.S. Quality Control in the Pharmaceutical Industry, Academic Press, New York-London 1973
- (10) MARTIN, A.N., J. SWARBRICK und A. CAMMARATA
Physikalische Pharmazie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1980
- (11) AMIS, E.S.
Solvent effects on reaction rates and mechanisms, Academic Press, New York 1966
- (12) GARRETT, E.R.
J. Pharm. Sci. 51, 811 (1962)
- (13) PARROTT, E.L.
J. Pharm. Sci. 51, 897 (1962)
- (14) WING, W.T.
Pharm. J. 177, 158 (1966)
- (15) GERMUTH, F.G.
J. Am. Pharm. Assoc. 20, 568 (1931)

- (16) WATANABE, K.
Yakugaku Zasshi 90, 1570 (1970)
- (17) JUN, H.W., C.W. WHITWORTH und L.A. LUZZI
J. Pharm. Sci. 63, 133 (1974)
- (18) GARRETT, E.R.
J. Org. Chem. 26, 3660 (1961)
- (19) GHANEM, A.-H., H. EL-SABBAGH und H. ABDEL-ALIM
Pharmazie 34, 406 (1979)
- (20) KRASOWSKA, H.
Acta Pharm. Jugosl. 24, 193 (1974)
- (21) SUMITOMO CHEMICAL Co., Ltd.
Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 58,124,716
- (22) SEGELMAN, A.B. und N.R. FARNSWORTH
J. Pharm. Sci. 59, 726 (1970)
- (23) HOU, J.P. und J.W. POOLE
J. Pharm. Sci. 58, 447 (1969)
- (24) DAS GUPTA, V.
Can. J. Pharm. Sci. 16, 24 (1981)
- (25) TAKENAGA, M. und A. OKADA
Dtsch. Patent 21 65 373
- (26) HODGES, N.A. und J. SINGH
J. Pharm. Pharmacol. 30, 737 (1978)
- (27) DAHER, L.J., G.C. HOSS und V.A. RAUL
Eur. Pat. Appl. EP 49,422
- (28) MARCUS, A.D. und A.J. TARASKA
J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed. XLIII, 77 (1959)
- (29) AMIS, E.
J. Chem. Educ. 30, 351 (1953)
- (30) BUNDGAARD, H. und C. LARSEN
Int. J. Pharm. 16, 319 (1983)
- (31) ASKER, A.F., M.A. HELAL und M.M. MOTAWI
Pharmazie 28, 594 (1973)
- (32) LAIDLER, K.J.
Chemical Kinetics, Mc Graw-Hill Book Company, Inc.,
New York-Toronto-London 1950
- (33) JAMIL, N., H.A. RIZVI, I. AHMED und A. BEG
Pharmazie 38, 467 (1983)

- (34) THOMA, K. und R. GRÖNING
Veröffentlichung in Vorbereitung
- (35) AMSCHLER, U.
Pharm. Ztg. 119, 1077 (1974)
- (36) SUPHAJETTRA, P., J.H. SRTOHL und J.K. LIM
J. Pharm. Sci. 67, 1394 (1978)
- (37) PERTIERRA, J.M.
Rev. Fac. Cienc., Univ. Oviedo 12, 3 (1971)
- (38) THOMA, K. und R. KLIMEK
Veröffentlichung in Vorbereitung
- (39) LINDE, S.
Svensk. Farm. Tidskr. 65, 181 (1961)
- (40) IKEDA, K.
Chem. Pharm. Bull. 8, 504 (1960)
- (41) IKEDA, K.
Chem. Pharm. Bull. 8, 510 (1960)
- (42) HERMANN, T. und M. PIECHOWIAK-GWIAZDOWSKA
Pol. J. Phar. Pharm. 28, 205 (1976)
- (43) DOMINGUEZ-GIL, A. und R. CADORNIGA
Farmaco, Ed. Prat. 26, 518 (1971)
- (44) WANG, D.P.
Analyst (London) 108, 851 (1983)
- (45) YAMANA, T., Y. MIZUKAMI und A. TSUJI
Yakugaku Zasshi 89, 422 (1969)
- (46) GHANEKAR, A.G., V. DAS GUPTA und CH.W.Jr. GIBBS
J. Pharm. Sci. 67, 808 (1978)
- (47) NEDERGAARD, M.
J. Hosp. Pharm. 27, 174 (1969)
- (48) HARTMANN, V., G. SCHNABEL und H.J. OHLRICH
Arzneim.-Forsch. 27, 2276 (1977)
- (49) SANDOZ GmbH.
Dtsch. Patent 2,555,481
- (50) MAYER, W.
Pharmazie 26, 315 (1970)
- (51) MAYER, W., S. ERBE, G. WOLF und R. VOIGT
Pharmazie 29, 700 (1974)

- (52) CARSTENS, E., S. ERBE, K. STADE, G. WOLF und W. MAYER
Dtsch. Offen. 1 916 432
- (53) HÜTTENRAUCH, R.
Pharm. Zentralhalle 99, 739 (1960)
- (54) KATO, Y.
Yakuzaigaku 25, 131 (1965)
- (55) AGRAWAL, K.C. und D.K. AGRAWAL
Indian J. Technol. 7, 410 (1969)
- (56) BAVEJA, S.K. und M.P. JONEJA
Indian J. Technol. 6, 96 (1968)
- (57) RAE, J.
Pharm. J. 158, 143 (1947)
- (58) BANDELIN, F.J. und J.V. TUSCHHOFF
J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed. 44, 241 (1955)
- (59) GIRAL, F.
J. Am. Pharm. Assoc. 36, 82 (1947)
- (60) MADIWALE, M.S., S.S. RAO und N.K. DUTTA
Indian J. Pharm. 27, 113 (1965)
- (61) MORAN GANA, I.
Anales Fac. Cien. Quim., Santiago de Chile 1963
- (62) LASKAR, P.A. und J.W. AYRES
J. Pharm. Sci. 66, 1076 (1977)
- (63) STEWART, P.J. und W.R. OWEN
Aust. J. Pharm. Sci. 9, 15 (1980)
- (64) OWEN, W.R. und P.J. STEWART
J. Pharm. Sci. 68, 992 (1979)
- (65) SANO, A., K. MATSUBARA und N. SUZUKI
Yakuzaigaku 37, 164 (1977)
- (66) HOMAN, G.
U.S. 4 212 886
- (67) KASSEM, A.A., E. NOUR EL-DIN, N.M. MURSI, A. ABD ELBARY
und N. FODA
Bull. Fac. Pharm., Cairo Univ. 15, 161 (1976)
- (68) HEIMLICH, K.R. und A.N. MARTIN
J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed. 49, 592 (1960)
- (69) TUKACHINSKII, S.E., G.Ya. GDALEVSKII
Prikl. Biokhim. Mikrobiol. 13, 605 (1977)

- (70) WHITAKAR, J.R., Ä.L. TAPPEL und E. WORMSER
Bioch. Biophys. Acta 62, 300 (1962)
- (71) YASUMATSU, K., M. OHNO, Ch. MATSUMURA und H. SHIMAZONO
Agr. Biol. Chem. (Tokyo) 29, 665 (1965)
- (72) DONCHEVA-DAVIDOVA, I., I. DIMITROVA und R. TANEVA
Tr. Nauchnoizsled. Khim.-Farm. Inst. 12, 141 (1982)
- (73) HANSEN, J. und H. BUNDGAARD
Arch. Pharm. Chemi, Sci. Ed. 9, 55 (1981)
- (74) REICHHARDT, Chr.
Lösungsmittel-Effekte in der organischen Chemie, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1969
- (75) Rote Liste 1984, Editio Cantor, Aulendorf
- (76) GARRETT, E.R., J.T. BOJARSKI und G.J. YAKATAN
J. Pharm. Sci. 60, 1145 (1971)
- (77) LARSEN, S.Sch. und V.G. JENSEN
Dansk Tidsskr. Farm. 43, 47 (1969)
- (78) GRIMM, W. und G. SCHEPKY
Stabilitätsprüfung in der Pharmazie, Editio Cantor, Aulendorf 1980
- (79) THOMA, K. und T. STRITTMATTER
Veröffentlichung in Vorbereitung
- (80) MOKROSZ, J., M. KLIMCZAK, H. BARTON und J. BOJARSKI
Pharmazie 35, 205 (1980)
- (81) BODIN, J.I. und A. TAUB
J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed. 44, 296 (1955)
- (82) SPIEGEL, A.J. und M.M. NOSEWORTHY
J. Pharm. Sci. 52, 917 (1963)
- (83) GSTIRNER, F.
Einführung in die Verfahrenstechnik der Arzneiformung, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1972
- (84) PARKER, W.A. und G.R. BAILLIE
Can. Pharm. J. 116, 230 (1983)
- (85) GRÖBLER, A. und J. KOTWAS
Dtsch. Apoth. Ztg. 122, 55 (1982)
- (86) SUCKER, H., P. FUCHS und P. SPEISER
Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978

- (87) SCATCHARD, G.
Chem. Revs. 10, 229 (1932)
- (88) AMIS, E.
Anal. Chem. 27, 1672 (1955)
- (89) FROST, A.A. und R.G. PEARSON
Kinetik und Mechanismen homogener chemischer Reaktionen,
Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1964
- (90) AMIS, E.S.
Kinetics of Chemical Change in Solution, The Macmillan
Company, New York 1949
- (91) REICHHARDT, Chr.
Angew. Chem. 77, 30 (1965)
- (92) GÖBER, B. und U. TIMM
Zbl. Pharm. 120, 131 (1981)
- (93) STRICKER, H.
Pharm. Ind. 39, 253 (1977)
- (94) MANDAK, M.
Zbl. Pharm. 120, 165 (1981)
- (95) WEN, Y.
Xaoxue Xuebao 18, 478 (1983)
- (96) BÜCHI, J.
Pharm. Acta Helv. 42, 673 (1967)
- (97) SCHROETER, L.C. und T. HIGUCHI
J. Amer. Pharm. Assoc. XLVII, 426 (1958)
- (98) DOLDER, R.
Pharm. Acta Helv. 27, 235 (1952)
- (99) HOEVENARS, P.C.M.
Pharm. Weekblad 100, 1151 (1965)
- (100) WOLLMANN, H., R. GRÜNERT und G. RUDOLPH
Pharmazie 33, 44 (1978)
- (101) BEIJERSBERGEN van HENEGOUVEN, G.M.J., S.J. BAKKER, M.R.
FRANSEN und K.W. GERRITSMAN
Pharm. Weekblad 113, 85 (1978)
- (102) RAUEN, H.M.
Biochemisches Taschenbuch, Springer Verlag, Berlin-Göt-
tingen-Heidelberg-New York 1964
- (103) THOMA, K. und K. P. AUFMUTH
Veröffentlichung in Vorbereitung

- (104) WOLLMANN, H. und G. RAETHER
Pharmazie 38, 38 (1983)
- (105) HÖLL, K.
Wasser, Walter de Gruyter, Berlin-New York 1979
- (106) DOLDER, R. und F.S. SKINNER
Ophtalmika, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH,
Stuttgart 1983
- (107) SOKOLOSKI, Th. und T. HIGUCHI
J. Pharm. Sci. 51, 172 (1962)
- (108) Handbook of Chemistry and Physics
CRC Press, Ohio 1973-1974
- (109) TISHLER, F., L.F. WORRELL und J.E. SINSHEIMER
J. Pharm. Sci. 51, 645 (1962)
- (110) BRANDAU, R.
Dissertation, Hamburg 1966
- (111) MEYER, V.
Praxis der Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie,
Verlag Moritz Diesterweg GmbH & Co., Otto Salle Verlag
GmbH & Co., Frankfurt am Main 1979
- (112) REHM, K.D. und M. STEINIGEN
Pharm. Ztg. 126, 99 (1981)
- (113) FU, Ch.-Ch. und M.J. SIBLEY
J. Pharm. Sci. 66, 425 (1977)
- (114) WERMEILLE, M. und G. HUBER
J. Chromatogr. 160, 297 (1978)
- (115) KÖNIG, K.-H. und C.J. KAISER
Vortrag anlässlich der Königsteiner-Chromatographie-Tage
1978
- (116) OEHME, F.
Dielektrische Meßmethoden, Verlag Chemie, Weinheim 1958
- (117) Firmenangaben zum Dekameter DK 03, Wissenschaftliche
Technische Werkstätten GmbH, Weilheim/Oberbayern
- (118) MAULDING, H.V., J. NAZARENO, J. POLESUK und A. MICHAELIS
J. Pharm. Sci. 61, 1389 (1972)
- (119) KHALIL, S.A., M.A. MOUSTAFA, V.F. NAGGAR und M. MOTAWI-
Can. J. Pharm. Sci. 7, 109 (1972)
- (120) EBEL, S.
Synthetische Arzneimittel, Verlag Chemie, Weinheim-
New York 1979

- (121) WEN, Y.
Yaoxue Xuebao 18, 392 (1983)
- (122) GARDNER, L.A. und J.E. GOYAN
J. Pharm. Sci. 62, 1026 (1973)
- (123) BARTON, H.
Pharmazie 35, 155 (1982)
- (124) OTSUJI, Y., T. KURODA und E. IMOTO
Bull. Chem. Soc. Jap. 41, 2713 (1968)
- (125) SCHLEMMER, E.
Dtsch. Apoth. Ztg. 43, 1693 (1969)
- (126) STEINIGEN, M.
Pharm. Ztg. 11, 350 (1976)
- (127) SCHWENDINGER, J. und D. SCHAAF
Haltbarkeits- und Herstellungsdaten deutscher Arzneimittel, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 1983
- (128) DOMANGE
Pharm. Ind. 31, 485 (1969)
- (129) ERMER, E.
Pharm. Ztg. 50, 2603 (1979)
- (130) ERMER, E.
Pharm. Ztg. 41, 2219 (1982)
- (131) MÜLLER, B.W.
Acta Pharm. Technol. 21, 13 (1975)
- (132) HOLGES, N.A. und P.G. WALTON
J. Pharm. Sci. 70, 960 (1981)
- (133) ROSCOE, Ch.W. und N.A. HALL
J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed. XLV, 464 (1956)
- (134) RAETHER, G. und H. WOLLMANN
Pharmazie 37, 856 (1982)
- (135) WOLLMANN, H. und G. RAETHER
Pharmazie 37, 294 (1982)
- (136) AUTERHOFF, H. und Cl. EINBERGER
Dtsch. Apoth. Ztg. 113, 1817 (1973)
- (137) SCHROETER, L.C., T. HIGUCHI und E.E. SCHULER
J. Amer. Pharm. Assoc. XLVII, 723 (1958)
- (138) HAJRATWALA, B.R.
J. Pharm. Sci. 64, 45 (1975)

L e b e n s l a u f

Monica Francisca
Struve Weisser

geboren am 14.5.1952 in Valparaíso
(Chile) als Tochter des Zahnarztes
Herbert Struve und seiner Ehefrau
Ilse, geb. Weisser

Schulbildung

1957 - 1963 Deutsche Schule in
Vina del Mar
1964 - 1969 Deutsche Schule in
Valparaíso

Reifeprüfung (Prueba de
Aptitud Academica)

Januar 1970 in Valparaíso

Berufsausbildung

Studiengang "Chemie und
Pharmazie"

1970 - 1976 Universität Chile,
Santiago de Chile

Diplomarbeit

1976 - 1977 Universität Chile,
Santiago de Chile

Hochschulabschluß als
"Quimico Farmaceutico"

29. April 1977

Wissenschaftliche Tätigkeit

Oktober 1979 bis September 1981
(DAAD Stipendiatin) unter An-
leitung von Herrn Professor
Dr. K. Thoma am Institut für Ga-
lenische Pharmazie der Universi-
tät Frankfurt am Main

Oktober 1981 bis Juli 1984 (DAAD
Stipendiatin) unter Anleitung von
Herrn Professor Dr. K. Thoma am
Institut für Pharmazie und Lebens-
mittelchemie der Ludwig-Maximi-
lians-Universität München

Berufliche Tätigkeit

Seit Juni 1977 bis dato Lehrbeauftragte für Pharmazeutische Technologie der Universität Valparaiso, Valparaiso

November 1981 bis Juli 1984 Mitarbeit im Praktikum "Propädeutische Arzneiformenlehre" am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München

D. GRÄBNER

Dissertations- u. Offsetdruckerei

Gotenstraße 3

8602 Altendorf bei Bamberg

Telefon 09545 / 8791

